

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 77

Année scolaire 1942-1943

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'INTRADERMO-RÉACTION
A L'HISTAMINE**

Résultats obtenus dans certaines affections artérielles

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 novembre 1942

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jacques DE BEAUVAIS

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Né à PARIS, le 29 Décembre 1914

LYON

IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE

177, avenue Félix-Faure

1942

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'INTRADERMO-RÉACTION A L'HISTAMINE

J. DEB.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 77

Année scolaire 1942-1943

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'INTRADERMO-RÉACTION
A L'HISTAMINE**

Résultats obtenus dans certaines affections artérielles

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 novembre 1942
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jacques DE BEAUVAIS

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Né à PARIS, le 29 Décembre 1914

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen	M. J. LÉPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PIC, PAVIOT, NICOLAS, VILLARD,
NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET, BÉRARD, COURMONT,
GUIART, PIÉRY, CADE, THÉVENOT Léon.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales		SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements		PATEL.
Clinique ophtalmologique		SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique		RHENTER.
Clinique neurologique et psychiatrique		BONNET.
Clinique médicale infantile		FAVRE.
Clinique gynécologique		LÉPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique urologique		COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		DUFOURT.
Chimie biologique et médicale		X.
Chimie organique et Toxicologie		PONTHUS.
Matière médicale et Botanique		FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		MANCEAU.
Histologie		GARIN.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique		HERMANN.
Anatomie pathologique		CORDIER.
Chirurgie opératoire		DECHAUME.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		MARTIN J.-F.
Médecine légale		ROCHET.
Hygiène		ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie		MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		ROCHAIX.
		LEULIER.
		GATÉ.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie	MM. NOEL.
Chargé d'un cours d'Anatomie	GABRIELLE.
Chargé d'un cours de Toxicologie	CHAMBON.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
REVOL	CROIZAT	LEVRAT	PIFFAULT
ENSELME	DELORE	BANSSILLON	FROMENT (R.).
SEDALLIAN	JOSSERAND	MALLET-GUY	MARTIN (P.-R.).
CREYSEL	MORIN	ROMAN	MOUNIER-KUHN
DE ROUGEMONT	BERTRAND	PEYCELON	BROUSSY
RAVAULT P.	CLAVEL	PIGEAUD	JOURDAN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. FROMENT, *président*;

DEVIC, JOSSERAND, CLAVEL, *assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE ADOPTIF

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GAUTIER,

Professeur de clinique infantile

à la Faculté de Médecine de Genève.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT,

Professeur de clinique médicale.

Je n'oublierai jamais la clarté et la profondeur de l'enseignement qu'il m'a dispensé lors de mon passage dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute ma gratitude pour la spontanéité et l'amabilité avec lesquelles il a bien voulu accepter la présidence de mon jury de thèse.

A MON MAITRE ET JUGE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUPERT-RAVAULT

Après un séjour de deux ans dans son service, il a bien voulu me récompenser en me confiant le sujet de cette thèse.

Je tiens à l'assurer de ma profonde reconnaissance tant pour le précieux enseignement dont je lui suis redevable que pour le bienveillant appui dont il m'a fait bénéficier au cours de mon travail.

A MES JUGES :

MONSIEUR DEVIC,

MONSIEUR JOSSERAND,

MONSIEUR CLAVEL.

Qui ont bien voulu juger ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIALLIER-RAYNARD,
Chef de clinique médicale.

Il a été pour moi un conseiller d'une complaisance sans bornes. C'est à lui que je dois d'avoir mené à bien les recherches qui font l'objet de cette étude.

Qu'il veuille bien accepter ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL GIRARD.

Je lui adresse les remerciements les plus chaleureux pour son accueil aussi sympathique que bienveillant dans le service du Professeur RAVAUULT.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE LYON.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE GRENOBLE.

A MES CAMARADES MORTS POUR LA FRANCE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTRADERMO-RÉACTION A L'HISTAMINE

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'histamine dans l'ergot de seigle, par BARGER et DALE en 1909, l'étude de ce corps n'a cessé d'inspirer de très nombreux travaux en France et à l'étranger.

Sa définition chimique donnée, son importance s'est accrue du jour où l'on s'est aperçu de sa présence dans les organismes animaux et en particulier chez l'homme, dans le sang et la plupart des viscères.

L'étude physiologique de l'histamine a mis en lumière des propriétés qui la rattachent aux produits de déchet, et déterminé sa nocivité et son taux dans le sang circulant. Les variations de ce taux au cours de diverses manifestations pathologiques dont l'asthme et les états morbides relevant de l'anaphylaxie, ont fait l'objet de travaux très importants (thèse de PARROT).

LEWIS en 1913 décrit les effets locaux que produit l'introduction de l'histamine dans le derme. LOEPER démontre l'histaminogénèse digestive. Ainsi, petit à

petit, les propriétés physico-chimiques de l'histamine, son rôle en physiologie et ses effets pharmacodynamiques, susceptibles de la faire adopter en thérapeutique, sont connus.

Sous la direction de MM. PAUPERT-RAVAULT et VIALIER-RAYNARD, nous nous sommes proposé de contribuer à l'étude de la valeur séméiologique de l'intradermo-réaction à l'histamine. Afin d'être amené à des conclusions utiles, il nous a paru nécessaire de faire un exposé concis et relativement complet des principales notions acquises sur l'histamine elle-même. La première partie de notre travail comprendra donc un premier chapitre de généralités, et un second consacré à l'étude de la réaction cutanée, objet direct de nos recherches. A ce propos nous passerons en revue les éléments du syndrome qu'elle détermine et rappellerons les différentes théories qui tendent à expliquer son mécanisme. Dans un dernier paragraphe nous résumerons les applications principales de la réaction à des cas pathologiques et donnerons les conclusions de leurs auteurs.

La deuxième partie comprendra l'exposé de notre propre expérimentation. Sur les conseils de MM. PAUPERT-RAVAULT et VIALIER-RAYNARD, nous avons pratiqué l'intradermo-réaction histaminique selon une technique nouvelle, afin d'étayer les résultats sur des bases plus stables, et recherché chez les sujets normaux la valeur de cette pratique pour posséder les éléments de confrontation nécessaires en présence de certains cas pathologiques. Cette seconde partie est divisée en trois chapitres, le premier développe

la technique employée et expose les raisons qui nous ont semblé lui donner sa valeur ; le second présente quelques-unes des observations de sujets apparemment indemnes de toute maladie, et la discussion des résultats obtenus ; le troisième enfin expose une série d'observation d'affections artérielles : néphrites hypertensives, hypertensions solitaires, diabète avec troubles artéritiques et artérites non diabétiques. Il s'agissait de pouvoir comparer nos résultats avec ceux des auteurs qui ont étudié la réaction cutanée dans des cas pathologiques semblables et de voir si notre technique nous octroyait la possibilité de conclusions nouvelles.

CHAPITRE PREMIER

L'HISTAMINE GÉNÉRALITÉS

L'histamine.

Découverte en 1909 dans l'ergot de seigle par BARGER et DALE, l'histamine est d'abord étudiée du point de vue chimique : ACKERMANN, en 1910, en établit la formule brute.

Base aminée du groupe des imidazols, elle dérive directement de l'histidine par décarboxylation, procédé d'ailleurs employé par ACKERMANN pour l'obtenir. L'histidine appartenant au groupe mono-acides diaminés des acides aminés, est un produit naturel très répandu dans les règnes tant végétal qu'animal. Sous des influences dont beaucoup sont encore obscures, et parmi lesquelles on compte certaines actions bactériennes, la décarboxylation de l'histidine se produit au sein même de l'organisme qui la resserre ; c'est ainsi que prend naissance l'histamine. Il faut noter que les cas sont nombreux où cette transformation n'a pas lieu : par exemple bien

des tiges et bien des racines où l'histidine est décelable ne contiennent jamais d'histamine.

Les propriétés physiques et chimiques de l'histamine sont connues depuis les travaux d'ACKERMANN et ELDBACHER, et de PYMAN qui en fit la synthèse. Étiquetée β -Imidazol-éthylamine, sa formule brute est $C^5 H^9 N^3$. Base aisément dialysable, on obtient sa cristallisation à partir de sa solution chloroformique, en cristaux incolores, solubles dans l'eau, l'alcool éthylique, le chloroforme et l'acétone ; insolubles dans l'éther, fondant à 83° , bouillant à 210° l'histamine n'est stable qu'en milieu acide. Sa rapide destruction en milieu alcalin explique les résultats discordants qui signaient au début les premiers essais de dosage dans le sang.

En tant que base, elle donne, avec les acides, des sels, dont les plus utilisés sont le bichlorhydrate soluble dans l'eau, le dipicrate (BEST, DUDLEY), le phosphotungstate soluble dans l'acétone et dans l'alcool, peu soluble dans l'eau, le phosphate et le diphosphate.

Parmi les dérivés découverts, la méthylhistamine 5 d'EWINS et le glycylhistamine ont des propriétés physico-chimiques principales semblables à l'histamine.

L'histamine en physiologie.

Nous n'insisterons pas davantage sur cette chimie pure de l'histamine. Il convient de s'arrêter plus longuement sur son rôle en physiologie puisque, ainsi

que nous l'avons noté, ce corps est décelable à l'état normal dans les organismes végétaux et animaux. En effet, la plupart des tissus végétaux et tous les tissus animaux contiennent de l'histidine dont la décarboxylation possible sous des influences variables, donne naissance à l'histamine. Chez les animaux supérieurs et chez l'homme, l'histamine se trouve dans le sang et dans la plupart des organes, le poumon et le foie en particulier, à des taux essentiellement variables suivant les espèces considérées, mais fort peu élevés. C'est ainsi que dans le sang du lapin, il serait de 9,6 milligr. par litre, dans celui du chat de 10 à 13 milligr. (ANREP et TALAAT), l'histaminémie humaine n'atteint que des taux relativement inférieurs : 35 à 40 γ par litre pour FIESSINGER et GAJDOS, 50 γ pour CODE et IVY. POCOULE l'établit entre 35 et 60 γ , les chiffres les plus bas s'observant surtout chez les sujets jeunes, les plus élevés chez des sujets ayant atteint ou dépassé 50 ans.

Quant aux méthodes de dosage, elles sont nombreuses : les unes basées sur des procédés chimiques qui mettent en jeu les réactions diazoïques, les autres sur des méthodes électro-chimiques, les troisièmes enfin sur des procédés biologiques. Les premières, complexes, exigent toutes sortes de conditions, de temps, de pH, de concentration des réactifs, et leur lecture finale reposant sur une estimation colorimétrique n'offre pas la sensibilité et la précision nécessaires. La seconde est peu utilisée, et d'ailleurs très critiquée quant à sa technique même. Les méthodes biologiques sont, certes, les plus employées

du fait même de leur sensibilité extrême. Il faut signaler, parmi celles-ci, la méthode de BARSOUM et GADDUM basée sur le pouvoir de contraction de l'histamine, sur l'iléon de cobaye.

L'histamine dans l'organisme.

Le taux de l'histamine est à peu près fixe dans le sang ; ainsi donc, ce produit est présent d'une manière constante dans l'organisme ; produit de déchet pour les uns, hormone pour les autres, son origine est encore imprécisée ; tous les organes seraient capables d'en fabriquer. ANREP et BARSOUM, puis GADDUM l'ont mise en évidence dans le sang venant d'irriguer un muscle en travail ; ANREP, MARCOU et PARHON dans le sang du sinus coronaire (il est admis aujourd'hui que cette production d'histamine est le fait du travail fourni par le myocarde) ; LOEPER a démontré l'histaminogénèse digestive ; glandes exocrines et endocrines semblent susceptibles de fournir de l'histamine ; de même dans certaines conditions, la peau serait le siège de cette production, soit à l'état normal, soit à l'état pathologique [plaies traumatiques, brûlures après irradiation (ELLINGER et GADDUM), contusions] ; lors des grandes manifestations anaphylactiques, il y a libération d'histamine dans l'organisme et l'histaminémie est augmentée ; ceci est également le cas dans l'œdème aigu du poumon, dans l'asthme, etc... Le mécanisme de cette histaminogénèse ne paraît pas être unique, comme on le croyait autrefois. LOEPER a particulièrement insisté

sur l'origine exogène de l'histamine décelée dans le sang de la veine porte : formée aux dépens de l'histidine alimentaire contenue dans certains aliments, que la décarboxylation ait été opérée soit par la muqueuse intestinale, soit par des germes intestinaux, cette histamine n'est alors qu'un apport extérieur, mais dans les autres cas où l'origine endogène n'est pas discutable, est-ce toujours la décarboxylation de l'histidine qui préside à cette formation ? Actuellement, certains auteurs, s'appuyant sur des faits expérimentaux, sont enclins à reconnaître à l'histamine des origines différentes à la base desquelles se trouvent les protéines et les acides aminés.

Nous avons vu que l'histamine est véhiculée dans l'organisme, qu'elle y est produite d'une façon constante, et cependant son taux dans le sang est relativement fixe. Où et comment est-elle détruite ?

ACKERMANN a découvert dans le sang une histaminase qui présiderait à la destruction de l'histamine dans le sang même. Cette substance, encore imparfaitement connue chimiquement, se retrouve dans le parenchyme pulmonaire (BINET), le parenchyme rénal (BIGURIA et CANZANELLI), dans le placenta. Ainsi donc l'histaminolyse se produit à différents niveaux ; son rôle est considérable car, comme nous allons le voir, l'histamine est une substance toxique dont l'accumulation au delà du taux normal déclenche des accidents du type anaphylactique. L'histaminolyse n'est pas seule à agir dans cette régulation, d'autres facteurs interviennent qui ne semblent avoir qu'un rôle inhibiteur : l'histamine

demeure, mais inactivée. Parmi ces facteurs, on a isolé les ions H et OH, des ions minéraux (calcium, magnésium), les substances antagonistes de l'histamine : l'adrénaline qui corrige l'action hypotensive de l'histamine et ses propriétés vaso-dilatatrices sur les capillaires (l'adrénaline est d'ailleurs l'antidote spécifique à employer dans le choc histaminique), l'acide ascorbique ou vitamine C qui, plutôt qu'inhibiteur, arrête l'histaminogénèse, l'arginine qui exercerait un pouvoir inactivant (INCKER, BAUER et EDELBACHER), etc...

L'excrétion de l'histamine n'est pas le mode courant dont se sert l'organisme pour éliminer cette substance toxique. A l'état normal, elle est infime ; exceptionnellement, on a retrouvé l'histamine dans les urines ; elle passe en quantité minime dans le suc pancréatique ; à l'état pathologique, elle est présente dans les crachats des asthmatiques, dans les bulles zostériennes.

Histaminogénèse, histaminolyse, ces phénomènes de production et de destruction qui règlent le métabolisme d'une substance dont il ne nous appartient pas de déterminer l'utilité, permettent d'en soupçonner la nocivité puisque l'organisme ne peut, sans inconvénient, en supporter un excès et que des procédés expérimentaux en ont déterminé les propriétés biologiques et toxiques à doses élevées. Chute de la pression artérielle, accélération du cœur, sensation de chaleur et rougeur surtout marquée à la face, céphalées, tendance aux vertiges, salivation, injection oculaire, larmolement, sont les symptômes

déterminés par une injection, sous-cutanée par exemple, d'un milligramme d'histamine. Il faut ajouter des signes humoraux, dont l'augmentation des plaquettes, l'augmentation de la glycémie, l'abaissement du cholestérol et du chlore sanguins, l'augmentation de la vitesse de sédimentation, l'abaissement de la tension superficielle du sérum, l'hyperadrénalinémie.

Cet ensemble de signes cliniques et humoraux constitue le choc histaminique ; il se déclenche quelques secondes après l'injection, atteint son maximum 4 à 5 minutes après pour certains auteurs, — il nous a semblé qu'il fallait attendre 10 minutes pour constater le maximum des effets produits — et cesse au bout de 30 minutes à 1 heure.

Ce syndrome est très variable suivant les sujets ; il peut être considérablement atténué, comme il peut être plus intense, au point de déterminer des incidents, tels : une crise d'asthme ou de violentes céphalées. Nous avons remarqué — et nous y reviendrons — des réactions générales, et locales surtout, d'une intensité inaccoutumée chez les sujets en déséquilibre vago-tonique évident.

Expérimentalement, chez l'animal, la mort par intoxication histaminique survient par collapsus vasculo-cardiaque.

De la ressemblance frappante entre le syndrome histaminique et le choc anaphylactique sont nés des parallèles et de nouvelles théories au sujet de la pathogénie de l'anaphylaxie (UNGAR, FIESSINGER, TINEL, BRINCOURT, LEWIS et KROGH, etc...).

CHAPITRE II

LA RÉACTION CUTANÉE A L'HISTAMINE

§ 1. Découverte.

En 1913, LEWIS, de Londres, eut l'idée d'introduire de l'histamine dans le derme. Il constata alors un ensemble de réactions consécutives dont il mit en évidence les trois principaux éléments, dès lors connus sous le vocable de « triade de Lewis ». Ce n'est pas sans réserves que fut acceptée la pathogénie qu'il proposa. De nombreuses critiques surgirent, qui eurent le mérite de provoquer de nouvelles recherches, en particulier de la part de GUTMAN et EPPINGER à Vienne, ROUSSY et MOSINGER à Paris, en 1933.

Nous aurons à revenir sur le mécanisme de cette réaction. Soulignons l'intérêt considérable de la découverte qui fut le point de départ de travaux nombreux sur les rapports de l'histamine avec l'anaphylaxie et les maladies où l'hyperergie prédomine, travaux qui amenèrent différents auteurs à employer l'histamine dans la thérapeutique de ces affections.

La réaction cutanée à l'histamine est avant tout

un test clinique : « elle permet d'apprécier non seulement le pouvoir réactionnel des artérioles, des veinules et des capillaires cutanés, mais elle fournit aussi des renseignements utiles sur la perméabilité capillaire ; à ce point de vue, elle s'oppose au test de Mac CLURE et ALDRICH (résorption de la boule d'œdème) qui est le type de la réaction d'inhibition » (ROUSSY et MOSINGER).

§ 2. La triade de Lewis et les éléments secondaires de la réaction cutanée à l'histamine.

L'étude du syndrome cutané que constitue la triade de Lewis n'apparaît solidement étayée que si on la base sur l'introduction de l'histamine dans le derme au moyen de l'aiguille intradermique montée sur une seringue de Barthélemy. La méthode autrefois employée, et par LEWIS lui-même au début, qui consistait à procéder comme pour une cuti-réaction à la tuberculine, après éraillure de l'épiderme, ou après simple piqûre, ne permet pas de préciser la quantité de liquide introduit.

Rougeur au lieu même de la piqûre, œdème et érythème sont les éléments principaux constitutifs de la triade de Lewis. — Signes variables dans leur intensité, relativement constants dans leur moment d'apparition, se succédant dans l'ordre même où nous les avons énumérés, ils disparaissent dans l'ordre inverse.

a) *Le point rouge* est peut-être celui des éléments

dont la constatation nous est apparue la moins évidente. Dans la technique que nous avons employée et qui consiste à pratiquer une série d'injections intradermiques sur le même sujet — nous en donnerons ultérieurement la description — nous ne l'avons pas vu au niveau de chaque injection et on peut bien émettre l'hypothèse qu'il ne relève que d'un facteur mécanique dans les régions où l'extrémité de l'aiguille est arrivée au contact plus ou moins immédiat d'une branche capillaire. Dans le cas où il y a eu effraction du vaisseau, il perle une goutte de sang dès qu'on retire l'aiguille. Une simple piqûre sans injection consécutive est susceptible de produire le même effet. Ce point rouge subsiste longtemps ; quand il existe, c'est l'élément le plus persistant.

b) *L'œdème.* Au cours de l'injection, il se constitue une boule due à l'accumulation du liquide au sein du chorion dermique, assemblage serré et résistant de faisceaux conjonctifs. Mais le liquide diffuse rapidement et dans les cas où l'œdème consécutif tarde quelque peu à apparaître, on peut saisir l'instant où le siège de l'injection ne diffère en rien de la peau normale.

En règle générale, quinze à trente secondes après l'injection, l'œdème apparaît centré ou non sur le point de piqûre : œdème dur, nettement délimité, arrondi, ovalaire ou polycyclique, dont la surélévation, non seulement palpable, est nettement visible, de couleur blanche s'il est important, rosée s'il l'est moins, comme si cette teinte, effet de sa transparence,

résultait d'un érythème sous-jacent. La surface oscille, dans les cas normaux, entre 2 et 4 centimètres carrés. Elle n'est pas toujours la même dans tous les points du corps ; elle peut varier du simple au double chez des individus normaux sans que nous ayons pu constater de rapports fixes ni même approximatifs entre les différentes réactions œdémateuses de la jambe et de la cuisse, par exemple, du bras et de l'avant-bras, etc... Toutefois, il semble que la boule d'œdème soit d'autant plus étalée que la peau de la région considérée est moins souple : c'est ainsi qu'à la jambe et à l'avant-bras elle s'étend davantage en surface qu'à la cuisse et au bras ; ce fait s'observe plus particulièrement à la face interne du tibia. Sa forme est variable chez un même sujet ; par exemple, on peut la trouver régulièrement ovalaire au bras, et festonnée, amiboïde à la jambe. Il n'est pas rare que des traînées œdémateuses vermiformes lui confèrent un aspect étoilé ; ces prolongements, d'après ROUSSY et MOSINGER, suivraient les voies lymphatiques. Quelle est l'origine de la formation de cet œdème ? Les auteurs que nous venons de citer le considèrent comme dû à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Le liquide œdémateux renferme 70 à 80. % des albumines totales de la même quantité de sérum (LEWIS). Par ailleurs, cette augmentation est en partie indépendante du degré de vasodilatation ainsi que le prouvent les expériences de ROUSSY et MOSINGER qui ont pratiqué l'intra-dermo-réaction histaminique après injection d'adrénaline, dont on sait l'effet vasoconstricteur sur les capillaires.

Apparue dans les délais que nous avons dit, la boule d'œdème atteint son maximum de développement dès la quatrième ou cinquième minute qui suit l'injection ; à partir de la dixième ou quinzième minute, elle commence à rétrocéder lentement, en subissant toutes sortes de variations sans caractère. Au bout d'une demi-heure à une heure, elle ne se distingue plus par sa coloration, elle a pris la teinte des téguments qui l'entourent immédiatement, ses bords ont perdu graduellement leur ressaut, ses prolongements, s'il y en eût, se sont effacés, l'ensemble est assez régulièrement arrondi ; il ne reste qu'une infiltration palpable qui subsistera pendant plusieurs heures.

c) *L'érythème*, qui traduit l'action vaso-dilatatrice de l'histamine, est un élément des plus capricieux et des plus difficiles à interpréter. Il apparaît d'une manière tout à fait progressive, dans les mêmes délais que l'œdème ou quelques secondes après lui ; il s'étend lentement en une plage irrégulière ou, selon certains auteurs, par à-coups, ce qui paraît exceptionnel. Il est difficile de préciser le moment où son extension touche ses bornes ; il nous a semblé qu'au bout de dix minutes elles étaient atteintes dans tous les cas et que la rétrocession n'était pas encore amorcée. Sa teinte, variable suivant les sujets, est d'emblée définitive ; variant du rose pâle au rouge écarlate, elle est facteur du sexe, de la carnation, de l'âge. C'est l'élément le plus soumis aux variations individuelles. On a signalé des

cas de transformation ecchymotique ou simplement pétéchiale.

La plaque érythémateuse affecte une forme générale différente suivant le lieu des téguments où fut poussée l'injection : transversale au niveau du thorax, elle s'étale sur les membres selon leur axe longitudinal. Toutefois, il est des cas, rares d'ailleurs, où elle est régulièrement arrondie, centrée sur le point d'injection ; elle mérite bien alors le nom d'aréole qui lui a été donné et par lequel elle est fréquemment désignée. Le bord est irrégulier, sur tout ou partie du périmètre ; souvent déchiquetée à l'un de ses pôles, la plaque s'effrite en une multitude de presque îles ou d'îlots érythémateux donnant alors à l'ensemble un aspect morbiliforme typique. Il n'est pas rare que la constitution de ces plaquettes satellites soit tardive, apparaissant après 10 ou 15 minutes. Leur fréquence est grande ; nous les avons notées dans plus de la moitié des cas ; elles peuvent représenter jusqu'au double de la surface de la plaque érythémateuse elle-même ; toutefois, ce n'est souvent qu'un essaimage discret aberrant à l'un ou l'autre bord de la plaque.

Quant à la surface de l'érythème, il résulte des conclusions de DICKER (1936) basées sur 90 observations de sujets âgés de 3 à 45 ans, qu'elle est en moyenne de 25 cm², 10 cm², 56 cm² étant les chiffres extrêmes observés. Nos recherches nous ont conduit à des résultats un peu supérieurs, ainsi que nous l'exposerons plus loin.

Complètement épanouie à la dixième minute qui

suit l'injection, la plaque érythémateuse commence à pâlir, ses bords à s'estomper, vers la quinzième ou la vingtième minute. Il est des cas où elle disparaît totalement en une demi-heure ; mais habituellement il faut plus d'une heure pour que la peau reprenne un aspect normal.

d) *Les éléments secondaires.* En dehors de ces trois signes cardinaux, constitutifs de la « triade de Lewis », on peut noter une série de manifestations secondaires dont l'inconstance est le principal caractère.

Laissons de côté les taches érythémateuses aberrantes dont nous avons parlé et que certains classent parmi les éléments secondaires.

1) ROUSSY et MOSINGER ont décrit une zone d'anémie réflexe : bordure de largeur variable qui circonscrit la plaque érythémateuse ; sa netteté n'est pas telle qu'on puisse l'observer de façon courante. Sans doute n'est-elle pas fréquente ; nous ne l'avons jamais vue incontestablement.

2) FOURNIER a observé et décrit le déclenchement d'un réflexe pilomoteur dont il distingue deux modes : 1° un réflexe immédiat, éphémère, parfois intense et étendu, voire même généralisé qu'il attribue à la piqûre elle-même ; 2° un réflexe localisé, concomitant à la constitution de la triade de Lewis, de faible intensité mais plus durable, traduit par l'érection des bulbes pileux. Il semble que ce signe soit plus fréquemment observé chez les femmes jeunes que chez l'homme ou le vieillard.

3) Les secousses fibrillaires des muscles sous-jacents constituent un phénomène très rare ; nous ne l'avons jamais observé.

4) Des études de SAIDMAN, HADJIPOLOS et LAROCHE, ont mis au point les phénomènes thermiques au niveau de la réaction cutanée pratiquée dans la région interscapulaire ; les auteurs ont observé un abaissement thermique local, immédiat, pouvant atteindre un degré, suivi après une ou deux minutes, d'une ascension de 2,5 à 3,5 degrés ; ensuite la température locale revient progressivement au chiffre initial.

5) Les signes généraux sont rarement observés quand il n'est pratiqué qu'une injection de deux dixième de centimètre cube d'une solution au millièrne d'histamine — ainsi qu'il est fait ordinairement. Avec notre technique, qui consiste à provoquer six ou huit réactions, nous les avons déterminés dans un assez grand nombre de cas ; mais ils se sont en général bornés à la rougeur du visage et à la sensation subjective de bouffées de chaleur. Dans les cas où nous avons provoqué du larmoiement, une légère salivation, de la céphalée, de la tachycardie, les réactions cutanées ont été d'une intensité telle que nous avons dû les classer à part. Nous en reparlerons.

6) Comme dernier élément secondaire, il nous reste à envisager le prurit, signe subjectif, comparable à celui que provoque une piqûre de moustique ; il ne nous a pas été signalé par tous les sujets et jamais au niveau de chaque piqûre ; n'étaient en

général accompagnées de prurit que les injections intra-dermiques des avant-bras et des jambes.

En résumé, la réaction cutanée à l'histamine est faite de deux ordres d'éléments : en premier lieu, la triade de Lewis, principale et constante, dont la variabilité n'est pas telle qu'il ne soit possible d'établir une moyenne des limites dans lesquelles elle se meut. En second lieu, une série de signes secondaires, divers, très variables et surtout inconstants, caractères qui les marquent d'une bien moindre valeur.

§ 3. Mécanisme de la réaction cutanée à l'histamine.

Chaque élément de la triade de Lewis est le résultat d'un mécanisme particulier. Nous avons vu que le point rouge relevait d'un facteur mécanique et que l'œdème avait pour origine l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Ce qui est plus intéressant à considérer, c'est le mécanisme de l'érythème, au sujet duquel de nombreuses hypothèses ont été émises. Il est d'ailleurs très complexe et il semble bien qu'il relève de deux facteurs : un facteur nerveux et un facteur vasculaire : l'intégrité des ramifications nerveuses serait nécessaire à sa formation, de même que la conservation des propriétés élastiques des capillaires qui entrent en une véritable dilatation active. Diverses théories font état de ces facteurs :

— *Théorie de LEWIS.* — Elle est basée sur le fait

qu'après dégénérescence des nerfs sensitifs de la peau, la plaque érythémateuse ne se produit plus. L'histamine excite les rameaux végétatifs qui commandent la vaso-dilatation du capillaire par l'intermédiaire d'un premier rameau cérébro-spinal. L'excitation, d'abord centripète, devient centrifuge pour gagner le vaisseau.

Cette théorie, la première émise, est ébranlée par le fait qu'on a pu reproduire un érythème malgré la dégénérescence des fibres sensitives.

— *Théorie de KROGH et théorie de DALE.* — Elles ne diffèrent de la théorie de LEWIS que sur un point : la vasodilatation est le fait direct et immédiat d'une substance chimique, elle-même résultant de l'excitation de rameaux nerveux par l'histamine. Cette nouvelle substance est pour KROGH une nouvelle histamine, pour DALE, la choline ou un de ses dérivés.

— *Théorie de ROUSSY et MOSINGER.* — Elle édifie l'action du système végétatif de la peau. Les auteurs ont remarqué qu'il n'existe pas de rapports entre l'intensité des réactions cutanées et les lésions du système nerveux cérébro-spinal.

Il existerait un réseau nerveux végétatif dans le derme même, composé de fibres spéciales dont l'excitation provoque une vaso-dilatation active. Ces fibres n'appartiennent pas au sympathique, car la vaso-dilatation n'est pas le fait de leur paralysie ; l'adrénaline, en effet, injectée dans la zone d'érythème provoque une vaso-constriction immédiate. Elles ne

font pas partie non plus du parasymphathique — l'injection d'atropine, inhibiteur du vague, n'empêche en rien la vaso-dilatation. Il s'agirait d'un troisième groupe de fibres réagissant spécialement à l'histamine (fibres histaminergiques), comme les fibres sympathiques réagissent à l'adrénaline et les fibres para-symphathiques à la choline (UNGAR). Leur réaction amènerait la production d'histamine. UNGAR donne comme preuve de ce mécanisme l'histaminogénèse cutanée provoquée mécaniquement sans introduction d'histamine étrangère et que de nombreux faits expérimentaux ont mis en évidence (UNGAR, TINEL, IANKOWSKI, LEWIS, FOURNIER).

Il est intéressant de relater ici, succinctement, les plus démonstratifs d'entre eux :

TINEL et UNGAR plongent la patte d'un chien dans de l'eau très chaude : il se produit des phénomènes généraux dont le déclenchement de la sécrétion gastrique, comme après injection d'histamine. IANKOWSKI analyse les propriétés physiologiques du sang veineux d'un chien avant et après un bain chaud : le sang de deuxième venue est hypotenseur, déclenche la constriction des muscles lisses et peut déterminer un choc de type histaminique ; il possède, en somme, les propriétés de l'histamine. Il en est de même avec du sang prélevé après une brûlure ou une irradiation par les rayons X ou les ultra-violets. ALECHINSKY provoque une réaction du type Lewis par une simple irritation cutanée (jet d'eau fili-forme). Il prélève du liquide dans la boule d'œdème,

l'injecte dans le derme d'un autre sujet et détermine une réaction histaminique caractéristique.

Voici les conclusions auxquelles ces différents auteurs ont été amenés : l'histaminogénèse cutanée, qu'elle soit provoquée par un facteur mécanique, tel une irritation par la chaleur, une brûlure, une irradiation, une injection intradermique d'eau distillée, une pointe de feu, ou qu'elle soit le résultat de l'introduction dans le derme d'une histamine étrangère, provoque la plaque érythémateuse.

Il est encore un point que nous n'avons pas abordé — le terme d'aréolé, d'érythème, a été qualifié de réflexe. Les théories proposées le font penser. Mais la nature de ce réflexe est encore obscure. Certains, par ailleurs, le nient, pensant qu'il y a simple propagation de la substance le long des filets nerveux de la peau, filets disposés en réseaux particulièrement riches autour des vaisseaux capillaires.

§ 4. La réaction cutanée à l'histamine en pathologie.

Il était naturel qu'on se serve de la réaction histaminique comme moyen de déceler une perturbation dans le fonctionnement du système capillaire cutané, qu'il résulte d'une lésion locale ou d'un trouble général, qu'il soit le fait d'altérations portant sur le système circulatoire ou sur le système nerveux. Certes, l'interprétation des résultats n'est pas toujours aisée ; la sensibilité même de l'épreuve et les facteurs individuels ne manquent pas d'en multiplier la difficulté. Il faut, par ailleurs, choisir le signe de

la triade qui semble présenter les variations les plus nettes en face d'une altération pathologique donnée. Certains auteurs tiennent en considération la réponse vaso-dilatatrice que traduit l'érythème, d'autres les variations de la perméabilité capillaire que traduit l'œdème, d'autres enfin envisagent l'ensemble de la triade.

Ainsi, des réactions à l'histamine ont été pratiquées chez toutes sortes de malades.

a) Chez des sujets hypersensibles, présentant un syndrome relevant de l'anaphylaxie — tels l'urticaire, l'asthme, la migraine, — l'intensité de la réaction serait considérable, l'œdème beaucoup plus grand que chez les sujets normaux, souvent très polycyclique avec des prolongements, l'érythème atteindrait des dimensions extrêmes, entouré de nombreuses plaques aberrantes ; le prurit serait intense ; tous les signes, en somme, seraient exagérés et d'une importance double ou triple des réactions normales moyennes. Des expériences et dosages de PARROT, il semble qu'au cours de l'accès d'asthme, l'histaminémie augmente, de même au cours d'une crise de migraine ; le déclenchement d'une crise d'asthme ou d'un accès de migraine a pu se produire sous l'influence d'une injection d'histamine. Il semble que ce ne soit qu'au moment de l'élévation du taux de l'histamine sanguine que la réaction cutanée prend une intensité exagérée. Mais alors que tous les individus atteints d'asthme, de migraine ou d'urticaire ne font pas de telles réactions, il y a des sujets, clini-

quement indemnes de manifestations anaphylactiques et chez lesquels l'interrogatoire n'en relève aucun indice antérieur, qui répondent intensément. Nous avons observé chez trois femmes jeunes (15, 18 et 32 ans), en excellente santé, des réponses tout à fait excessives : des boules d'œdème un peu plus grandes que normalement, des plaques d'érythème géantes, à tel point qu'il y avait fusion entre celles du bras et de l'avant-bras et celles de la cuisse et de la jambe, que les membres supérieurs et inférieurs étaient presque uniformément rouges — à peine pouvait-on délimiter un espace de peau normale, d'ailleurs parsemée de plaques rouges aberrantes — un syndrome général important — rougeur et chaleur de la face, larmoiement, tachycardie. Rapides dans leur apparition, intenses dans leurs manifestations, ces réactions persistèrent un peu plus d'une heure dans les trois cas.

b) FIESSINGER, RÖROK et RAJKA, GAJDOS, ROUSSY et MOSINGER ont remarqué la diminution de la plaque érythémateuse au cours de troubles nerveux périphériques et centraux, voire même son absence. D'après les recherches de FOURNIER, il ne semble pas que ce comportement soit la règle. Nous-même avons observé plusieurs hémiplégies dans lesquelles les réactions étaient normales. On ne pouvait même pas noter de différence appréciable entre le côté sain et le côté malade.

c) Les troubles circulatoires peuvent modifier la réponse cutanée à l'introduction de l'histamine, de

même les troubles vaso-moteurs. Ceci fut mis en lumière par E. DICKER au cours de diverses variétés d'hypertensions et par STARR au cours d'artérites diabétiques. Voici leurs conclusions :

— *La réaction cutanée à l'histamine dans l'hypertension et la néphrite hypertensive.* — De nombreuses observations de E. DICKER portent sur des cas d'hypertension essentielle, des cas d'hypertension accompagnée de néphrite et des cas de néphrite hypertensive apparue au cours de maladies infectieuses. Son étude envisage les réactions des capillaires à l'histamine d'une part, à l'acétylcholine d'autre part ; les résultats obtenus sont parallèles.

Chez les sujets atteints d'hypertension artérielle solitaire, la surface de l'érythème que provoque l'introduction intradermique d'histamine, est en moyenne sensiblement la même que celle obtenue chez les individus normaux ; si, dans certains cas, l'auteur a pu noter une légère diminution de cette surface, il n'a pas remarqué de différence nette dans l'intensité. Ces remarques sont déduites de l'observation de 45 cas d'hypertension bénigne avec sclérose vasculaire périphérique (hypertension essentielle).

Chez les hypertendus, où entre en ligne de compte un facteur rénal de néphrite ou de néphro-angiosclérose, il n'en est pas de même. Dans 25 cas d'hypertendus dits « pâles », selon l'expression de VOLHARD la surface de l'érythème est très diminuée dans son intensité et dans ses dimensions ; c'est ainsi que les chiffres évoluent entre 3 cm² et 12 cm² ; 8 cm² en

moyenne. Dans les affections susceptibles de déterminer une variation tensionnelle passagère par atteinte rénale, telle la scarlatine ou une angine à streptocoques, où l'observation d'une néphrite aiguë s'accompagne fréquemment d'une hypertension de durée variable, l'érythème provoqué est également d'intensité et de dimensions réduites comme dans les cas de néphropathies hypertensives chroniques. Deux réactions pratiquées chez le même malade, l'une avant la complication rénale hypertensive, l'autre au cours de cette complication, ont donné respectivement des érythèmes de 22 cm² et de 9 cm².

Dans un cas d'hypertension survenue au décours d'une angine streptococcique, l'atteinte rénale est apparue cliniquement alors que la réaction histaminique présentait déjà des altérations de son intensité et de sa surface ; ces altérations se sont accentuées au cours de l'évolution de la néphrite qui, par la suite, devint chronique et entraîna la mort par urémie.

E. DICKER conclut que ces faits donnent à la conception de VOLHARD des arguments de grande valeur. D'après l'opinion de VOLHARD, l'hypertension essentielle relèverait d'un trouble de la régulation neuro-humorale qu'accompagnerait une perte de l'élasticité artérielle, tandis que l'hypertension maligne, celle des néphropathies, serait déterminée par un spasme artériolaire provoqué par des substances vaso-constrictives répandues dans la circulation. On constate, en effet, que l'action dilatatrice locale de l'histamine s'exerce dans le premier cas

alors que dans le second elle s'oppose à une résistance constringente des vaisseaux artériolaires. La troisième conclusion que tire de ses recherches E. DICKER, concerne la précession de l'état hypertensif et de la vaso-constriction périphérique qui s'installe en même temps sur la néphrite, « si l'on considère, dit-il, que le début de la néphrite est marqué par l'apparition de l'albuminurie ».

— *La réaction cutanée à l'histamine dans le diabète.*

— STARR, aux États-Unis a publié, en 1934, le résultat de ses recherches sur la valeur pronostique de la réaction à l'histamine dans l'apparition possible de gangrène du pied au cours du diabète. Les conclusions portent sur 89 malades suivis pendant cinq ans. STARR ramène les réponses obtenues à trois types ; la réaction normale d'apparition totale en cinq minutes ; la réaction du type II, caractérisée par l'apparition un peu retardée, mais de cinq minutes au plus, de l'érythème ou de la papule d'œdème ou des deux à la fois, et la réaction du type III qui comprend d'une part les réactions complètes mais retardées au delà de la dixième minute et accompagnées de la diminution d'intensité et de surface de l'érythème, d'autre part les réactions incomplètes où fait défaut l'œdème ou l'érythème ; l'introduction d'histamine est faite au pied et à la jambe. Voici les conclusions de l'auteur : « Aucun des malades, chez qui la réaction fut normale en 1929, n'a présenté d'accidents circulatoires au niveau des pieds durant les cinq années consécutives.

« Sur les 32 patients, dont les réactions furent du type III en 1929, 5 seulement n'ont pas fait d'accidents sérieux ; 4 ont fait de la gangrène ; 4 ont présenté des ulcérations et de l'infection chronique réclamant l'hospitalisation, et 6 ont souffert de troubles circulatoires des pieds sans lésion importante. »

« Associé aux constatations cliniques, ce test procure un moyen simple de diviser les cas de diabète sucré en trois groupes : celui des malades non immédiatement menacés de perturbations vasculaires périphériques ; celui des malades chez lesquels il sera nécessaire de prendre des précautions particulières pour éviter leur développement ; et enfin un troisième groupe intermédiaire. »

d) *La réaction cutanée à l'histamine chez les hépatiques.* — Signe de KLEIN.

Dans la thèse de R. SPIRA, inspirée par M. LOEPER, la boule d'œdème, second élément de la triade de Lewis, a été étudiée dans ses variations de colorabilité chez les hépatiques et les ictériques. Au bout de dix à quinze minutes, l'œdème histaminique prend une teinte jaune variable dans son intensité, aussi bien chez des malades non atteints d'ictère où la coloration est alors relativement pâle, que chez des ictériques où elle est très franche. Due à la présence de bilirubine dans le sang, cette coloration — cet ictère provoqué — lui est proportionnelle, c'est-à-dire qu'elle est de plus en plus nette au fur et à mesure que croît la bilirubinémie. Ainsi chez des hépatiques, l'intradermo-réaction à l'histamine représente un

procédé rapide susceptible de traduire un taux anormal de bilirubine dans le sang, indice d'un trouble de la fonction biliaire du foie.

A la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, en décembre 1941, MM. SÉDAILLAN et ROCHE ont exposé sous le titre « Valeur du signe de Klein dans le diagnostic des ictères frustres », les résultats de leurs recherches personnelles. Il s'agit d'un test biologique décrit pour la première fois par Klein, destiné à mettre en évidence un excès de bilirubine dans le sang ; test qui a fait l'objet de la thèse de SPIRA dont nous venons de parler.

La technique consiste à faire une injection intradermique d'histamine ; au bout de cinq à dix minutes il se produit une papule entourée de l'érythème-réflexe habituel ; on comprime l'ensemble à l'aide d'un vitropresseur et dans les cas de réaction positive la zone d'œdème est nettement colorée en jaune par rapport à la peau environnante. SÉDAILLAN et ROCHE ont recherché ce signe « chez les malades atteints d'une affection hépatique ou suspects d'ictère léger ». Parallèlement à la recherche du signe de Klein, ils ont dosé la bilirubinémie, noté le subictère au niveau des conjonctives et décelé les sels et pigments biliaires dans les urines. Voici leurs conclusions : « Toutes les fois que le signe de Klein est positif il existe une hyperbilirubinémie (taux normal : 0,6 à 0,8 unités) et nous n'avons pas trouvé de sujets ayant une hyperbilirubinémie avec signe négatif. Le subictère n'est pas toujours évident et en particulier on ne pouvait affirmer son existence dans certains cas (au cours

d'une anémie par exemple)... enfin, lorsque l'hyperbilirubinémie est légère il n'existe en général ni sels ni pigments biliaires dans les urines.

« Cette réaction fort simple semble donc avoir de l'intérêt, elle met nettement en évidence la présence d'une hyperbilirubinémie, même légère, et évite de faire un dosage chimique assez long et compliqué.

« Elle nous a rendu service dans les affections hépatiques telles que précirrhoses, en apportant une preuve de plus du trouble du fonctionnement hépatique, dans les anémies en permettant de mettre en évidence, indirectement, des crises de déglobulisation. Il a surtout un gros intérêt dans l'ictère infectieux bénin, au cours d'épidémie, mais nous n'avons pas eu l'occasion de l'employer dans ces cas ; il fait, en effet, la preuve de l'ictère avant que celui-ci ne soit visible et permet de faire le diagnostic devant un tableau atypique et de dépister les cas latents où l'ictère n'apparaît pas. Grâce à lui on pourrait suivre une épidémie d'ictère infectieux apparue dans une collectivité et il permettrait d'apporter de nouveaux documents sur l'épidémiologie de cette affection. »

CHAPITRE III

INTRADERMO-RÉACTION A L'HISTAMINE

Technique personnelle.

De nombreuses notions ont été acquises sur les caractères analytiques de la réaction cutanée à l'histamine et sur sa valeur séméiologique, parfois même pronostique. En vue de contribuer à son étude nous avons employé une technique nouvelle. La surface de l'érythème a fait seule l'objet de nos recherches ; nous n'avons considéré qu'incidemment les autres manifestations de la triade de Lewis pour la raison que les catégories de malades auxquelles nous nous sommes adressé ne fournissaient aucune variation caractéristique du point rouge ou de l'œdème. La plupart du temps ces deux signes ne subirent aucune altération visible statique ou évolutive.

La technique que nous allons décrire a été appliquée à un certain nombre de sujets normaux pour établir des comparaisons :

La technique employée :

L'injection intra-dermique telle que nous la pratiquons, ne diffère en rien des injections intradermiques habituelles. Le sel d'histamine utilisé est le bichlorhydrate de β -imidazoléthylamine (Imido-Roche) présenté en ampoules dont chacune de 1 cc. contient 1 milligramme du sel. A l'aide d'une seringue de 5 cc. et d'une aiguille fine et courte pour injection intra-dermique, on introduit dans l'épaisseur du derme deux dixièmes de centimètre cube d'histamine.

Mais au lieu de pratiquer une piqûre, comme il est fait ordinairement, nous en faisons systématiquement six ou huit toujours dans les mêmes régions : à la face externe des bras et avant-bras, à la face antérieure des cuisses et à la face antéro-externe des jambes, vers le milieu du segment du membre. Ainsi la dose injectée est de 1 cc. 2 à 1 cc. 6.

Le sujet est couché, les bras le long du corps et les jambes étendues pour éviter les modifications circulatoires susceptibles de retentir sur la réponse, modifications que ROUSSY et MOSINGER, à la suite de diverses expériences, ont indiquées ; telles l'apparition retardée et l'étendue réduite de la plaque érythémateuse dans la position du bras levé au-dessus de la tête.

Nous pratiquons les injections dans l'ordre suivant : bras gauche, avant-bras gauche, bras droit, avant-bras droit, cuisse gauche, jambe gauche, cuisse droite, jambe droite. La seringue est remplie de 2 cc. d'histamine, de façon à ne laisser que l'intervalle minimum indispensable entre les injections.

Certains auteurs ont introduit l'histamine dans le derme de la région présternale. Après quelques essais, nous avons abandonné ce procédé ; la trop grande variabilité des réponses érythémateuses soumises au sexe et à l'âge des sujets, la fréquence, chez la femme, d'un érythème pudique concomitant que peut rendre durable l'injection histaminique, la difficulté d'observation chez certains hommes au système pileux très développé, nous y ont contraint.

Au cours des dix minutes qui suivent la première piqûre, on observe la constitution de la triade de Lewis et l'apparition possible des signes secondaires. A la dixième minute, on circonscrit, à l'aide d'un crayon dermatographique, la boule d'œdème et l'érythème, dans le même ordre que celui des injections. Sur un papier à décalquer on relève l'aspect topographique de ces réponses cutanées en même temps qu'on analyse les caractères de teinte et d'intensité.

Nous nous sommes attaché plus particulièrement à l'examen de la plaque érythémateuse dont nous calculons la surface sans défalquer celle de la papule d'œdème, le plus souvent excentrique mais incluse dans cet érythème. Le calcul de cette surface est simple, il suffit de poser le papier transparent sur une feuille de papier millimétré et de compter les carrés et les portions de carrés circonscrits par le dessin. On l'exprime en centimètres carrés. Il arrive, rarement d'ailleurs, que la plaque ait une aire géométrique suffisamment caractérisée (ellipse) pour qu'on puisse calculer sa surface selon les règles mathématiques, mais le procédé n'est pas plus rapide.

DICKER découpe la reproduction calquée et la pèse. Ce procédé exige pour aboutir une balance de précision et un papier choisi d'épaisseur constante. Les poids sont de l'ordre des dixièmes de milligramme ; les particules de crayon peuvent à elles seules fausser les résultats.

Provoquer six ou huit réactions simultanément en des points symétriques deux à deux, où la texture du derme a le plus de chance d'être histologiquement et physiologiquement constante, permet de tirer des indices généraux moyens qui traduisent la sensibilité cutanée moyenne du sujet et des rapports entre les réponses aux différents étages. S'il s'agit de troubles nerveux portant sur un côté du corps, on peut rechercher le rapport existant entre le côté malade et le côté sain.

L'indice général est donné par la moyenne des surfaces de toutes les réactions.

L'indice du membre supérieur par celle des surfaces des réactions aux membres supérieurs.

L'indice du membre inférieur, par celle des surfaces des réactions aux membres inférieurs.

Nous avons, de plus, établi dans chaque cas le rapport des deux indices en divisant le premier par le second. Ce rapport exprime la prédominance des lésions circulatoires dans l'un ou l'autre étage, mais il doit être examiné en présence de l'indice général qui traduit le degré d'altération de la réaction histaminique comparativement à la normale. Chez les individus sains, ce rapport oscille dans des limites assez larges (0,8 à 1,4) ; mais il ne saurait ici dépister

un trouble de la circulation des membres inférieurs ou des membres supérieurs, puisque l'indice général s'intègre dans les limites des réactions histaminiques normales. Au contraire, dans les cas pathologiques où l'on est en droit de soupçonner une telle atteinte, il peut indiquer à quel niveau porte le maximum des lésions circulatoires ou donner une idée de leur étendue si, évoluant dans les limites normales, l'indice général est particulièrement abaissé.

L'étude des réactions histaminiques chez les sujets normaux va nous permettre d'illustrer ce mode d'appréciation sémiologique et de déterminer les limites courantes dans lesquelles évoluent les surfaces érythémateuses et leur rapport.

CHAPITRE IV

LES SUJETS NORMAUX

Voici tout d'abord quelques exemples des réactions pratiquées selon la même technique rigoureuse que nous avons décrite au chapitre précédent.

Les chiffres expriment les surfaces en centimètres carrés. Les lettres sont les abréviations des segments de membre où furent pratiquées les injections. BG signifie bras gauche, ABG, avant-bras gauche ; CG, cuisse gauche ; JG, jambe gauche, etc.

OBSERVATION I.

M. M..., 66 ans. Aucun antécédent pathologique qui ait pu, a priori, avoir de répercussion sur le système circulatoire. Tension artérielle normale.

BG :	32	BD :	21
ABG :	44	ABD :	46
CG :	47	CD :	61
JG :	28	JD :	28

Indice des membres supérieurs : 36

Indice des membres inférieurs : 44

Indice général : 40

$$\text{Rapport } \frac{\text{Indice des membres supérieurs}}{\text{Indice des membres inférieurs}} = 0,8.$$

La réaction à l'histamine est caractéristique : pas de point rouge aux membres supérieurs, mais aux deux jambes. Les boules d'œdèmes sont à peu près identiques aux huit points d'injections, d'une surface moyenne de 4 centimètres carrés. Toutes les plaques érythémateuses sont bien colorées, un peu plus pâles aux jambes qu'aux cuisses et aux membres supérieurs. Aucun signe secondaire, si ce n'est un syndrome général minime.

OBSERVATION II.

M. C..., 50 ans. Aucun antécédent pathologique d'origine cardio-vasculaire, rénal, nerveux ou diabétique. Tension artérielle normale.

BG : 57 BD : 44

ABG : 75 ABD : 54

CG : 55 CD : 64

JG : 51 JD : 58

Indice des membres supérieurs : 57,5

Indice des membres inférieurs : 57

Indice général : 57

$$\text{Rapport } \frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{Indice des membres inférieurs}} = 1$$

La réaction cutanée à l'histamine est caractéristique. Un seul point rouge à la jambe gauche. Les boules d'œdème sont sensiblement égales, un peu plus étalées aux avant-

bras et aux jambes, d'une surface moyenne de 4 cm²,5. Les plaques érythémateuses sont bien délimitées. Aucun signe secondaire, pas même de syndrome général.

OBSERVATION III.

M^{me} V..., 44 ans. Aucune maladie antérieure. Tension artérielle normale.

BG : 21	BD : 27
ABG : 29	ABD : 26
CG : 36	CD : 30
JG : 28	JD : 31
Indice des membres supérieurs : 26	
Indice des membres inférieurs : 31	
Indice général : 28,5	

$$\text{Rapport } \frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}} = 0,8$$

La réaction cutanée à l'histamine est typique. On note 4 points rouges sur les 8 injections. Les boules d'œdème sont un peu plus développées aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs, d'une surface moyenne de 3 cm² 5. Noter à la cuisse droite deux trainées œdémateuses, remontant vers la face interne. Les érythèmes sont nets, bien colorés ; aucun signe secondaire, pas de syndrome général, si minime soit-il.

OBSERVATION IV.

M. G..., 40 ans. Pas d'antécédents pathologiques antérieurs pouvant avoir de répercussion sur le système circulatoire. Sujet impressionnable, en léger déséquilibre vago-sympathique. Tension artérielle normale.

BG : 38	BD : 29
ABG : 60	ABD : 57
CG : 21	CD : 32
JG : 42	JD : 41

Indice des membres supérieurs : 46

Indice des membres inférieurs : 34

Indice général : 40

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}} = 1,35$

La réaction histaminique est typique. On a noté l'apparition de 3 points rouges et de deux perles de sang (jambes). Les boules d'œdème sont en moyenne de 4 cm², semblables entre elles. Les plaques érythémateuses sont très marquées ; d'un rouge intense surtout aux bras et aux cuisses, avec quelques taches aberrantes. Prurit surtout signalé aux avant-bras et aux jambes. Syndrome général net, caractérisé par de la chaleur et de la rougeur de la face, du larmoiement, du mal de tête, d'une durée d'une demi-heure.

OBSERVATION V.

M^{lle} D..., 30 ans. Aucun antécédent pathologique. Tension artérielle normale.

BG : 45 BD : 47

ABG : 41 ABD : 44

CG : 30 CD : 60

JG : 40 JD : 39

Indice des membres supérieurs : 44

Indice des membres inférieurs : 42

Indice général : 43

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}} = 1,05$

La réaction cutanée à l'histamine est typique. On a noté 7 points rouges, dont une perle de sang (cuisse gauche). Les boules d'œdème sont semblables entre elles, d'une surface moyenne de 4 cm² 5. Les plaques érythémateuses

d'égale coloration, sont nettement délimitées, rose foncé, sans tache aberrante. Pas de signe secondaire. Syndrome général minime, caractérisé par une simple sensation de chaleur et de la rougeur de la face.

OBSERVATION VI.

M. B., 27 ans. Pas d'antécédents pathologiques ayant pu retentir sur le système circulatoire. Légère tendance aux manifestations anaphylactiques (asthme des foin). Tension artérielle normale.

BG :	37	BD :	36
ABG :	56	ABD :	59
CG :	26	CD :	32
JG :	35	JD :	33

Indice des membres supérieurs : 47

Indice des membres inférieurs : 31,5

Indice général : 39

$$\text{Rapport } \frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}} = 1,4$$

La réaction cutanée est caractéristique. On ne note qu'un seul point rouge (jambe droite). Les boules d'œdème sont sensiblement égales, un peu plus étalées aux avant-bras, d'une surface moyenne de 3 cm² 5. Les plaques érythémateuses sont très colorées, nettement délimitées ; deux d'entre elles ont des taches aberrantes (bras gauche et cuisse droite). Pas de signe secondaire, si ce n'est un prurit marqué aux deux jambes. Syndrome général minime que traduit un peu de chaleur et de rougeur de la face.

RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Dans la plupart des cas, les réactions cutanées à l'histamine pratiquées selon notre technique n'ont pas abouti à des résultats très différents de ceux qu'on obtient avec les autres méthodes. Toutefois, nous avons remarqué que la moyenne des surfaces, tant des œdèmes que des plaques érythémateuses, est supérieure à celle trouvée par différents auteurs, DICKER en particulier. Ceci tient vraisemblablement à la quantité d'histamine injectée ; il est probable qu'une dose totale dépassant 1 cm³ 5 stimule chacune des réponses cutanées et on est en droit de supposer qu'une action générale se surajoute aux phénomènes locaux. Il en est de même — et sans doute pour la même raison — de la durée d'évolution de la triade ; la disparition totale des signes s'accomplit après un temps variable mais en général plus long que celui signalé quand il n'est pratiqué qu'une seule injection.

Quant aux éléments mêmes qui caractérisent la réaction, ils répondent en tous points aux descriptions antérieures. Le point rouge n'est pas observé de façon constante, les boules d'œdème représentent le symptôme le plus immuable de la triade. Les plaques érythémateuses varient de forme et de grandeur sur le même individu, les chiffres observés en font foi. Et devant cette variabilité inattendue, les indices présentent un intérêt particulier.

C'est ainsi que l'indice général oscille entre 28 et 57. L'indice général moyen est de 40 — autrement dit,

la surface moyenne de la réaction cutanée à l'histamine est de 40 cm² chez les sujets normaux, quand la dose totale d'histamine injectée dépasse un centimètre cube. L'étude du rapport entre les indices des membres supérieurs et des membres inférieurs apprend que les surfaces moyennes des premiers peuvent être indifféremment plus ou moins étendues que celles des seconds sans toutefois que les différences excèdent une certaine limite ; très souvent égal à l'unité, ce rapport oscille entre 0,8 et 1,4. Il est indépendant de l'indice général, en présence duquel il doit être étudié pour les raisons que nous avons exposées plus haut, quand il s'agit de sujets atteints de maladie à retentissement circulatoire ou nerveux. Il est également indépendant de l'âge et du sexe, comme l'est l'indice général. Nous n'avons pas remarqué, en effet, que les sujets sains, ayant dépassé la cinquantaine, répondent d'une façon moins nette que les individus jeunes de 20 à 30 ans ; parmi les exemples que nous avons donnés, nous relevons un indice général de 40 chez un homme de 66 ans, un indice général de 43 chez un homme de 44 ans, un indice général de 28,5 chez une femme de 30 ans.

RÉSULTATS DISCORDANTS

Nous avons noté précédemment la tendance de certains sujets en parfaite santé apparente, à réagir anormalement à l'histamine. La modification de la réponse cutanée porte le plus souvent sur le seul érythème, en tous cas toujours sur lui, parfois sur la

boule d'œdème, assez souvent sur les signes secondaires, en particulier sur le syndrome général. Il s'agit toujours d'une exagération de ces signes : érythèmes géants très colorés, parfois moirés, sans limite définissable, avec de nombreuses plaques aberrantes, boules d'œdème anormalement étendues, réaction générale très riche en symptômes, rougeur et sensation de chaleur à la face, au cou et à la partie supérieure du thorax, picotement des yeux, larmolement, sialorrhée, bourdonnements d'oreilles, battement des temporales, tachycardie. Il s'agit en somme d'un véritable choc qui ne nécessite pas toutefois de thérapeutique. Toutes ces manifestations locales et générales disparaissent en effet d'elles-mêmes, mais après avoir toujours duré beaucoup plus longtemps que chez les individus à réactions typiques.

De telles constatations sont fréquentes dans les cas de déséquilibre vago-sympathique et d'anaphylaxie. A propos du mécanisme constitutif de la plaque érythémateuse, nous avons vu rapidement le rôle du système nerveux végétatif sur lequel ROUSSY et MOSINGER ont édifié leur théorie. Notons ici, en passant, la relation vraisemblable de cause à effet ; nous n'avons pas étudié ces cas particuliers, mais il était important de les indiquer. Ajoutons encore à ces remarques que les sujets en déséquilibre vago-sympathique ou présentant des troubles relevant de l'anaphylaxie, ne réagissent pas tous anormalement et que, d'autre part, les perturbations du système neuro-végétatif ne sont pas toujours évidentes chez ceux qui font de ces réactions atypiques.

En résumé, nous pouvons dire que la réaction à l'histamine, très sensible et soumise à toutes sortes de facteurs individuels, fournit des indices et des rapports d'une assez grande variabilité. C'est pourquoi il est nécessaire de s'en tenir à une technique très rigoureuse afin d'éviter autant que possible les causes d'erreurs.

CHAPITRE V

L'INTRADERMO-RÉACTION AU COURS DE CERTAINES AFFECTIONS ARTÉRIELLES

§ 1. Les cas pathologiques considérés.

Néphrite hypertensive, hypertension, diabète, artérite, sont les manifestations pathologiques que nous avons choisies pour étudier les modifications de la réaction cutanée à l'histamine ; il existe, certes, bien d'autres maladies à retentissement circulatoire possible, artériolaire et capillaire en particulier ; mais il nous est apparu que celles-ci présentaient un intérêt plus évident du fait de leur fréquence, de la progression relativement constante de leur évolution, et surtout du fait qu'elles touchent à coup sûr, à un moment donné de leur histoire, le système vasculaire dans sa structure histologique. Il semble bien que la réaction cutanée à l'histamine puisse déceler une perturbation de ce système et permettre alors de saisir le stade évolutif de la maladie. Nous noterons

après chaque catégorie d'observations les remarques que la technique employée nous a permis de faire.

§ 2. Néphrite hypertensive et hypertension dite solitaire.

Nous réunirons dans un même paragraphe ces deux affections, en raison des rapports pathogéniques qu'elles présentent. Les conceptions actuelles, malgré l'obscurité qui subsiste encore quant à la pathogénie de l'hypertension solitaire, laissent planer le doute sur l'existence d'une maladie hypertensive et indépendante de toute participation rénale, étant bien entendu qu'il existe des hypertensions extra-rénales (hypophysaires, endocriniennes).

OBSERVATION I.

M. M. I..., 18 ans. *Néphrite aiguë.*

A la suite d'une angine infectieuse accompagnée d'un syndrome rhino-pharyngé, avec fièvre et herpès labial, sont survenus des œdèmes de la face et des membres inférieurs, une sensation de constriction thoracique, des céphalées. Les urines actuellement sont rares ; on y décèle un gros disque d'albumine ; la température est à 39. La tension artérielle varie chaque jour : à 17,5/10 au début, elle atteint maintenant 19,5/10.

Dans les urines, on trouve au point de vue cytologique : d'assez nombreux leucocytes non altérés, quelques hématies, quelques cylindres granuleux, quelques cellules rondes et quelques cellules du bassinet.

Les cultures restent stériles.

L'urée sanguine est à 0 gr. 36.

Épreuve à l'histamine.

Faite alors que les œdèmes ont disparu, que la tension artérielle est moins élevée, 16,5/9,5, mais que les urines restent peu abondantes.

BG : 10 BD : 16

CG : 13 CD : 14

JG : 12 JD : 13

Indice des membres supérieurs : 13

Indice des membres inférieurs : 13

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}} = 1$

Indice général : 13.

Résultats. La pâleur de l'érythème est accentuée, sa surface est très faible, les indices, en effet, sont bas (13). Si le rapport est normal, l'indice général est fortement diminué. On peut considérer qu'il y a atteinte générale de la circulation capillaire.

OBSERVATION II.

M. D. B..., 63 ans. *Néphrite hypertensive.*

Néphrite chronique hypertensive avec albuminurie.

Tension artérielle à 21/13. Urée sanguine 1 gr. 33.

Noter en plus une cirrhose latente probable.

Épreuve à l'histamine :

BG : 13 BD : 13

Aux membres inférieurs, l'érythème est quasi nul et sa surface ne dépasse pas, tant aux cuisses qu'aux jambes, 1 cm. ².

Il s'ensuit un indice des membres inférieurs inférieur à 1,

d'où un rapport très élevé bien que l'érythème des bras ait une surface inférieure à la normale.

L'indice général est petit, ramené aux environs de 5.

C'est le seul cas d'une constatation si particulière.

Résultats : Un rapport qui tend vers 13, un indice général considérablement abaissé, permettent de soupçonner une altération profonde de la circulation capillaire générale.

OBSERVATION III.

M^{me} M. C..., 68 ans. *Néphrite hypertensive*.

On note une néphrite aiguë dans les antécédents de la malade, il y a seize ans. Depuis trois ans, elle est soignée pour une hypertension notable avec albuminurie.

Les examens oculaires révèlent une rétinite hypertensive ancienne. La tension artérielle est à 19/9. Le cœur est gros, tachycardique, avec petit souffle systolique apexien sans propagation. Fréquents épistaxis. Œdème léger des chevilles.

Urée sanguine : 0 gr. 57.

Épreuve à l'histamine :

BG : 22 BD : 26

ABG : 15 ABD : 17

CG : 16 CD : 24

JG : 3 JD : 3

Indice des membres supérieurs : 20

Indice des membres inférieurs : 12

Rapport : 1,66

Indice général : 16.

Résultats : Réactions atténuées dans l'ensemble, à peine visibles aux jambes. Le rapport est augmenté, aux dépens des membres inférieurs ; l'indice général très abaissé. On peut supposer une atteinte générale de la circulation capillaire, avec prédominance aux membres inférieurs.

OBSERVATION IV.

M. Ch. S..., 55 ans. *Néphrite hypertensive.*

On note une crise de R.A.A. dans les antécédents, qui a laissé des séquelles cardiaques : souffle systolique de la pointe. Tachycardie.

Tension artérielle à 18/10 (hypertension légère).

Épistaxis, hémorragies gingivales.

Urines sales, avec gros disque d'albumine.

Noter en plus une grosse ascite avec circulation collatérale et œdème dur des jambes. Hydrothorax bilatéral.

On a conclu à une néphrite chronique avec troubles de défaillance cardiaque et cirrhose latente.

Urée sanguine : 3 gr. 31.

Albuminurie : 6 gr. 25.

Épreuve à l'histamine :

BG : 32	BD : 17
ABG : 31	ABD : 24
CG : 29	CD : 26
JG : <1	JD : <1

La réaction érythémateuse est quasi nulle aux deux jambes où d'ailleurs la boule d'œdème n'est pas apparue

Indice des membres supérieurs : 26

Indice des membres inférieurs, environ : 14

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$ tend vers 2

Indice général : environ 20.

Résultats : Second cas de néphrite hypertensive où une partie des réactions érythémateuses est à peine perceptible. Dans l'ensemble, les érythèmes sont très pâles. L'indice général est abaissé, le rapport très augmenté. Il semble que la circulation capillaire générale soit troublée, mais plus profondément aux membres inférieurs.

OBSERVATION V.

M. T. S..., 40 ans. *Néphrite chronique.*

Grosse masse bosselée dans le flanc gauche. A droite, le rein est nettement perçu, mais il est moins gros, sous un foie mou et hypertrophié.

Œdèmes des membres inférieurs, hydrothorax double persistant. Albuminurie intermittente, hypertension diastolique isolée, 13/10,5. Urée sanguine 1,36 par litre. Il s'agit de néphrite chronique, vraisemblablement consécutive à un rein polykystique.

Épreuve à l'histamine :

BG : 24 BD : 19

CG : 24 CD : 29

JG : 14 JD : 14

Indice des membres supérieurs : 22

Indice des membres inférieurs : 20

Rapport : 1,1

Indice général : 21.

Résultats : L'érythème est très pâle, les surfaces sont réduites. Le rapport est normal, mais l'indice général abaissé. L'altération de la circulation capillaire serait donc générale.

OBSERVATION VI.

M^{me} V. G. B..., 52 ans. *Néphrite hypertensive.*

Il s'agit d'une néphrite hypertensive avec albuminurie légère. Impulsion présystolique sans galop vrai. Hypertension 19,5/13. Il est impossible de savoir s'il s'agit de glomérulonéphrite ou de néphrosclérose.

Urée sanguine : 0 gr. 23.

Épreuve à l'histamine :

BG : 21 BD : 25

CG : 21 CD : 26

JG : 13 JD : 15

Indice des membres supérieurs : 23

Indice des membres inférieurs : 19

Rapport : 1,2

Indice général : 21.

Résultats : L'érythème est pâle, sa surface réduite. Le rapport est normal, mais l'indice général abaissé. La diminution porte sur les réactions des quatre membres. Il semble s'agir d'une altération générale de la circulation capillaire.

OBSERVATION VII.

Mme C. V... *Néphrite hypertensive.*

Il s'agit d'une personne de 37 ans, enceinte. Le cœur est gros, l'aorte déroulée ; les urines, peu abondantes, renferment de nombreuses cellules épithéliales et quelques leucocytes non altérés, en amas. La tension artérielle est à 18/12. L'urée sanguine à 0 gr. 21 par litre.

Épreuve à l'histamine :

BG : 32 BD : 36

CG : 24 CD : 28

JG : 22 JD : 21

Indice des membres supérieurs : 34

Indice des membres inférieurs : 23

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$ 1,47

Indice général : 28.

Résultats : Érythèmes plus pâles que normalement, aux

jambes surtout. Rapport un peu augmenté, indice général limité, indice des membres inférieurs abaissé. On peut soupçonner une légère altération capillaire de l'étage inférieur.

OBSERVATION VIII.

M^{me} Ch..., 68 ans. *Néphrite hypertensive.*

Néphrite chez une hypertendue avec, par ailleurs, B. W positif. On entend au cœur un souffle d'insuffisance aortique, mais sans doute fonctionnelle, d'ailleurs transitoire.

L'urée sanguine est à 1 gr. 41. La tension artérielle à 21/10,5.

Épreuve à l'histamine :

BG : 40	BD : 69
ABG : 12	ABD : 23
CG : 41	CD : 40
JG : 4	JD : 6

Indice des membres supérieurs : 36

Indice des membres inférieurs : 23

Rapport : 1,56

Indice général : 29.

Résultats : Réactions minimales aux jambes, atténuées aux avant-bras. Indice général limite. Rapport augmenté aux dépens des membres inférieurs, dont on peut soupçonner des modifications de la circulation capillaire.

OBSERVATION IX.

M^{me} V. M..., 67 ans. *Néphrite hypertensive.*

Il s'agit d'une malade atteinte depuis plusieurs années d'une hypertension accompagnée de néphrite, qui se présente actuellement en légère décompensation cardiaque,

sans galop, avec seulement un petit souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle et de petits troubles de la circulation cérébrale. La tension artérielle est à 24,5/11,5. Noter en plus un diabète léger et bien équilibré, gros disque d'albumine dans les urines, mauvaise épreuve à la P.S.P. Urée sanguine à 0 gr. 45 par litre.

Épreuve à l'histamine :

BG :	21	BD :	61
ABG :	22	ABD :	36
CG :	30	CD :	30
JG :	20	JD :	14
Indice des membres supérieurs :			35
Indice des membres inférieurs :			24
Rapport	$\frac{\text{indice des membre supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$		1,45
Indice général :			29,5.

Résultats : Réactions à peu près normales dans l'ensemble, d'intensité diminuée à la jambe droite. Rapport un peu augmenté, indice général à la limite, indice des membres inférieurs abaissé. On peut soupçonner une légère altération de la circulation capillaire des membres inférieurs.

OBSERVATION X.

M. M. H... *Glomérulo-néphrite chronique.*

Homme de 55 ans chez qui est reconnue depuis de nombreuses années une néphrite chronique actuellement compliquée de défaillance cardiaque.

L'urée sanguine est à 0 gr. 60, l'albuminurie à 9 gr. 75 par litre ; Tension artérielle : 16/11,5. Au point de vue cytologie, on note la présence de pus, quelques hématies, quelques cellules rondes et de très nombreux cylindres.

Épreuve à l'histamine :

BG : 54	BD : 58
CG : 34	CD : 34
JG : 20	JD : 20

Indice des membres supérieurs : 56

Indice des membres inférieurs : 27

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$ 2,09

Indice général : 41,5

Résultats : L'érythème provoqué aux membres inférieurs est plus pâle que celui des réactions cutanées aux bras. L'indice général est normal, mais le rapport est considérablement augmenté. On peut considérer qu'il existe des troubles de la circulation capillaire au niveau des membres inférieurs dont l'indice est abaissé.

OBSERVATION XI.

M. A. D..., 43 ans. *Néphrite hypertensive.*

Au cours d'un premier séjour, il y a six mois, le malade était atteint d'une rétinite albuminurique consécutive à une néphrite chronique hypertensive. Tension artérielle : 23/15.

Aucun signe clinique d'azotémie. Cette rétinite s'améliore au bout d'un mois.

En septembre, le malade revient pour asthénie et fatigue générale. La tension est à 25/17,5. Gros disque d'albumine dans les urines. A la radioscopie, gros cœur de Traube.

L'urée sanguine est à 0 gr. 41. L'épreuve à la P. S. P. est mauvaise.

Épreuve à l'histamine :

BG : 37	BD : 40
CG : 46	CD : 52
JG : 41	JD : 40

Indice des membres supérieurs : 38

Indice des membres inférieurs : 45

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$ 0,84

Indice général : 42.

Résultats : Réactions normales dans l'ensemble. Rapport et indice normaux. Malgré l'hypertension et l'atteinte rénale incontestables, la circulation périphérique capillaire ne paraît pas troublée.

OBSERVATION XII.

M^{me} P. S..., 52 ans. *Néphrite hypertensive.*

Le début de la maladie remonte à deux ans. Il y a un an, le diagnostic de néphro-angio-sclérose est porté, avec une tension artérielle à 25,5/15. Le cœur est hypertrophié.

Les troubles du fonctionnement rénal sont toutefois réduits au minimum. La P. S. P. est normale et les épreuves de dilution et de concentration satisfaisantes. Seule la constante d'Ambard est à 0,20. Mais un an plus tard ces troubles s'accroissent nettement ; les épreuves deviennent mauvaises. La tension artérielle est à 26/16,5 ; gros disque d'albuminurie dans les urines. Urée sanguine à 0 gr. 40.

Épreuve à l'histamine :

BG : 35 BD : 31

ABG : >100 ABD : >100

CG : 29 CD : 29

JG : 34 JD : 35

Indice des membres supérieurs : 67

Indice des membres inférieurs : 32

Rapport : > 3

Indice général : 45.

Résultats : Réactions d'intensité normale aux bras, mais comparativement atténuées aux membres inférieurs. L'interprétation des grandes plaques érythémateuses des avant-bras est difficile ; elles sont anormalement étendues et de ce fait, le rapport est considérablement augmenté. L'indice général est normal. On ne peut, dans ce cas, supposer d'altération de la circulation capillaire.

OBSERVATION XIII.

M. V..., 80 ans. *Hypertension solitaire.*

Tension artérielle : 19/9,5, sans accident. A la radioscopie simple, hypertrophie du ventricule gauche, sans hypertrophie générale du cœur.

Petite éruption purpurique à la face antérieure du thorax.

Pas d'albuminurie.

Épreuve à l'histamine :

BG :	16	BD :	13
ABG :	30	ABD :	31
CG :	13	CD :	14
JG :	13	J.D.	10
Indice des membres supérieurs :	23		
Indice des membres inférieurs :	13		
Rapport :	1,84		
Indice général :	18.		

Résultats : Le relief des boules d'œdèmes va en diminuant depuis les bras jusqu'aux tibias. Erythèmes peu nets. Rapport augmenté ; indice général abaissé. On peut supposer des troubles de la circulation capillaire générale portant plus particulièrement sur les membres inférieurs, en dépit de l'absence clinique d'atteinte rénale.

OBSERVATION XIV

M. F..., 66 ans. *Hypertension solitaire.*

Tension artérielle : 28/14. Hypertension bien tolérée, à part quelques crises du type angineux mais en voie d'atténuation. Choc de la pointe un peu globuleux.

L'examen des yeux montre une rétinite hypertensive en voie de constitution.

A la radioscopie, aorte large, un peu déroulée, sans ectasie ; gros cœur de Traube.

Urée sanguine : 0 gr. 28. Pas d'albuminurie.

Épreuve à l'histamine :

BG : 21 BD : 22

CG : 23 CD : 17

JG : 18 JD : 20

Indice des membres supérieurs : 21,5

Indice des membres inférieurs : 19,5

Rapport : 1,07.

Indice général : 20,5.

Résultats : Réactions sensiblement caractéristiques, mais les surfaces érythémateuses sont réduites. D'ailleurs, l'indice général est abaissé ; le rapport est normal. Malgré l'absence d'atteinte rénale, il semble qu'il existe quelques troubles de la circulation périphérique capillaire.

OBSERVATION XV

M. B. F..., 78 ans. *Hypertension solitaire.*

Malade venu à la consultation pour des douleurs lombaires durant depuis deux mois, survenant par crises paroxystiques. A la radiographie de la colonne lombaire, images d'arthrose vertébrale avec calcification ligamentaire et becs de perroquet.

Tension artérielle à 24/10. Élargissement de l'ombre aortique et hypertrophie du ventricule gauche à la radio-scopie.

Examen des urines négatif.

Épreuve à l'histamine :

BG : 25 BD : 24

CG : 25 CD : 22

JG : 29 JD : 41

Indice des membres supérieurs : 24,5

Indice des membres inférieurs : 29

Rapport : 0,85.

Indice général : 27.

Résultats : Réactions typiques. Rapport normal, indice général légèrement abaissé. Il ne semble pas toutefois qu'on puisse parler de troubles de la circulation capillaire portant sur les membres supérieurs.

OBSERVATION XVI.

M^{me} V. T..., 60 ans. *Hypertension avec légère albuminurie.*

L'hypertension remonte à cinq ans. Un petit ictus a rétro-cédé ; il ne reste plus que quelques troubles de la mémoire.

Dans les urines, traces d'albumine.

Tension artérielle : 23/13. Urée sanguine : 0,29.

Épreuve à l'histamine :

BG : 42 BD : 43

CG : 26 CD : 26

JG : 20 JD : 21

Indice des membres supérieurs : 42,5

Indice des membres inférieurs : 23

Rapport : 1,82

Indice général : 33.

Résultats : Réactions atténuées aux membres inférieurs. Indice général normal. Rapport augmenté. On peut soupçonner une légère atteinte de la circulation capillaire aux membres inférieurs.

OBSERVATION XVII.

M^{me} P. D., 64 ans. *Hypertension avec légère albuminurie.*

Hypertension découverte il y a quatre ans. Actuellement la tension artérielle est à 23/10,5. Aucun trouble général ; pas d'accident. Dans les urines, on ne trouve qu'un léger disque d'albumine.

Épreuve à l'histamine :

BG :	41	BD :	43
CG :	36	CD :	37
JG :	33	JD :	33
Indice des membres supérieurs : 42			
Indice des membres inférieurs : 35			
Rapport : 1,2			
Indice général : 38,5.			

Résultats : Réactions typiques. Rapport et indices normaux. On ne peut supposer aucune atteinte de la circulation périphérique malgré l'hypertension et la légère atteinte rénale que traduit l'albuminurie d'ailleurs minime.

OBSERVATION XVIII.

M^{me} P. V..., 69 ans. *Hypertension solitaire.*

Hypertension sans signe de défaillance cardiaque. Le cœur est régulier. On entend un léger souffle systolique. Tension artérielle : 20/15. Pas d'albuminurie.

Epreuve à l'histamine:

BG : 31	BD : 45
ABG : 33	ABG : 68
CG : 38	CD : 56
JG : 21	JD : 44
Indice des membres supérieurs : 44	
Indice des membres inférieurs : 40	
Rapport : 1,1	
Indice général : 42.	

Résultats: Réactions normales. Indices et rapport habituels. Pas d'altération de la circulation capillaire.

OBSERVATION XIX.

M^{me} R. M., 63 ans. *Hypertension solitaire.*

Hypertension modérée actuellement : 14/9.

Le cœur est hypertrophié et en arythmie complète. En face de vertiges persistants on pratique un examen oto-rhino-laryngologique qui révèle des signes d'hémorragie labyrinthique. De plus, depuis quelque temps, la malade a fait des hémorragies intestinales, peu abondantes mais répétées.

Epreuve à l'histamine:

BG : 153	BD : 48
ABG : 50	ABD : 73
CG : 56	CD : 38
JG : 65	JD : 44
Indice des membres supérieurs : 81	
Indice des membres inférieurs : 50	
Rapport : 1,6	
Indice général : 65.	

Résultats: Réactions d'intensité normale, mais érythème de grande surface, particulièrement aux membres

supérieurs. Indice général augmenté ; rapport un peu élevé ; mais on ne peut pas soupçonner d'atteinte de la circulation capillaire. Les réactions quelque peu atypiques semblent liées à un état de léger déséquilibre vago-sympathique.

Remarques.

a) *L'intradermo-réaction à l'histamine dans les néphrites hypertensives* nous a conduit aux mêmes constatations que DICKER :

1) Il n'y a pas de retard important dans l'apparition de la triade de Lewis ; au bout de dix minutes on peut dans tous les cas en observer les éléments.

2) Il n'y a pas ou peu de modifications des deux premiers éléments de la triade : point rouge et boule d'œdème. Toutefois dans les cas d'œdème des membres inférieurs, et *a fortiori* d'anasarque, le point rouge semble encore moins fréquent qu'à l'état normal, et la boule d'œdème est imperceptible, résorbée, sans doute au fur et à mesure de sa constitution.

3) L'érythème, souvent plus pâle que chez les sujets normaux est notablement réduit en surface : les indices généraux sont en effet au-dessous du chiffre minimum normal.

4) Le rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$ indique

la prédominance de l'altération sur les membres inférieurs, dans la majorité des cas. Dans les obser-

ventions où les chiffres se rapprochent le plus de la normale. l'épreuve à l'histamine met en évidence la précession des troubles capillaires des jambes et des cuisses sur ceux des membres supérieurs ; ce phénomène trouve probablement son explication dans les conditions de statique auxquels sont soumis les membres inférieurs. Dans les cas où l'altération capillaire paraît généralisée, le rapport indique encore l'importance prédominante des troubles aux membres inférieurs.

5) Il semble qu'on puisse établir quelques relations entre certains signes cliniques et les réponses de l'épreuve histaminique.

— L'urée sanguine d'un taux supérieur à 1 gramme correspond à un indice général faible ; ainsi nous relevons :

urée sanguine : 1,33	indice général : 5
— 3,31	— : 20
— 1,36	— : 21

— Si l'hypertension qui accompagne la néphrite est très élevée l'indice général a tendance à se rapprocher des chiffres normaux.

— En cas d'œdèmes importants, ainsi que nous l'avons déjà noté, l'épreuve est totalement troublée : la boule d'œdème n'apparaît pas, l'érythème, très pâle, se constitue lentement sans limite nette.

Ainsi, au cours des néphrites hypertensives, l'épreuve à l'histamine paraît susceptible de déceler l'angiospasme qui préside aux lésions rénales.

Si nous reprenons les observations, nous voyons que rares sont les cas où l'épreuve est normale. La première observation de néphrite aiguë — et malheureusement c'est la seule que nous possédions — ne doit pas étonner par la faiblesse des indices ; on peut en effet voir là comme une confirmation de l'hypothèse de VOLHARD, à savoir que dans la genèse des néphrites l'angiospasme est initial et précède les lésions rénales. La majorité des observations de néphrites chroniques montrent des épreuves à réponses très diminuées caractérisant la gravité du spasme artério-capillaire devenu permanent.

b) *L'intradermo-réaction au cours des hypertensions.*

Avant toute chose, faisons une réserve : nous n'avons pas pu pour chacune des observations d'hypertension apparemment solitaire nous assurer de l'absence totale de toute altération rénale.

Ici comme dans les néphrites hypertensives, nos conclusions se rapprochent de celles de DICKER :

1) Il n'y a aucun retard dans l'apparition des éléments de la triade de Lewis.

2) Le point rouge apparaît avec sa fréquence coutumière ; la boule d'œdème est normale de taille et de coloration.

3) L'érythème, d'intensité à peu près normale, est peu ou pas diminué dans sa surface.

En somme la réaction à l'histamine au cours des hypertensions solitaires s'oppose nettement en général aux réponses de l'épreuve dans les néphrites hyper-

tensives. Alors que là elle était le plus souvent profondément altérée, ici elle se différencie peu des réactions normales.

Toutefois, l'épreuve à l'histamine peut également dans l'hypertension mettre en évidence un spasme artério-capillaire et permettre d'en apprécier l'intensité et le siège. C'est le cas, semble-t-il, dans les hypertensions avec pâleur, qui résulteraient d'après VOLHARD de la circulation dans le sang de substances chimiques hypertensives susceptibles de réaliser du spasme généralisé. Dans les hypertensions rouges qui, au contraire des précédentes, comportent un pronostic relativement bénin, il s'agirait de lésions d'artériocapillarite, sans spasme, que l'épreuve à l'histamine ne paraît pas capable de déceler.

§ 3. Diabète et artérite diabétique.

La plupart des observations que nous classons dans ce chapitre sont celles de malades dont le diabète est ancien et qui présentent soit des troubles de la circulation dans un segment de membre, habituellement un pied ou une jambe, soit des phénomènes artériologiques cliniquement diagnostiqués, entraînant ou non des lésions gangreneuses.

Nous ne donnerons pas les résultats des réactions pratiquées chez des sujets présentant un diabète bénin, ayant débuté depuis peu, quelques semaines ou même quelques mois ; absolument normales, sans aucune altération de l'un ou l'autre des trois éléments de la triade de Lewis, ces réactions indiquent tout simplement que, dans les diabètes bénins au début,

l'atteinte de la circulation capillaire périphérique, même partielle, limitée à un segment de membre, n'étant probablement pas amorcée, l'épreuve à l'histamine ne décele rien d'anormal.

La technique employée n'a pas été modifiée pour les cas d'artérite diabétique, malgré la localisation des lésions. Il s'agissait, en effet, de mettre en évidence la généralisation, inapparente souvent, des phénomènes artéritiques dont l'évolution dans le temps est saccadée, atteignant les différents territoires les uns après les autres et non simultanément. Il n'est pas habituel de voir apparaître deux lésions gangreneuses en même temps.

OBSERVATION I.

M. M. B..., 56 ans. *Diabète ancien avec troubles artéritiques.*

Diabète découvert en 1932, qui évolue typiquement avec un début de dénutrition. Actuellement, traitement par l'insuline.

Noter depuis quelques semaines l'apparition de douleurs dans la jambe et la cuisse gauches.

Glycémie : 2 gr. 61.

Glycosurie : 40 grammes.

Les oscillations de la jambe gauche sont nettement inférieures à celles de la jambe droite.

Épreuve à l'histamine :

BC : 13	BD : 13
ABG : 12	ABD : 11
CG : 14	CD : 15
JG : 5	JD : 7

Indice des membres supérieurs :	12
Indice des membres inférieurs :	10
Rapport : 1,2	Indice général : 11

Résultats : Réactions dans l'ensemble très retardées ; érythèmes réduits en surface et en intensité. Le rapport est normal mais l'indice général très faible. Les réactions les plus petites portent sur les deux jambes et surtout sur la jambe gauche.

Il semble qu'il y ait atteinte générale de la circulation capillaire périphérique et que cette atteinte soit particulièrement grave aux membres inférieurs. Les signes cliniques sont soulignés par l'épreuve à l'histamine.

OBSERVATION II.

M. C. V..., 61 ans. *Diabète simple avec troubles artéritiques.*

Diabète ancien, découvert il y a six ans pour des troubles artéritiques de la jambe droite qui ont nécessité l'amputation du pied.

Actuellement, le diabète ne s'est pas aggravé, mais le malade souffre de son gros orteil gauche et de la région antéro-externe de sa jambe gauche. Les indications fournies par l'oscillométrie permettent d'affirmer les troubles artéritiques à ce niveau, bien qu'il n'y ait pas encore de phénomènes d'ischémie.

Glycémie : 1 gr. 75.

Glycosurie 19 gr. 39 par litre ; 50 grammes par vingt-quatre heures.

Tension artérielle : 16,5/10.

Epreuve à l'histamine :

BG :	19	BD :	21
ABG :	13	ABD :	16
CG :	25	CD :	21
JG :	12	JD :	18

Indice des membres supérieurs : 17
Indice des membres inférieurs : 19
Rapport : 0,9
Indice général : 18

Résultats : Retard d'apparition pour toutes les réactions. Pâleur générale des érythèmes. Le rapport est normal, mais l'indice général très diminué, ce qui fait songer à une grave atteinte de toute la circulation capillaire périphérique. Les troubles artéritiques de la jambe gauche sont confirmés par l'épreuve à l'histamine.

OBSERVATION III.

M. V. B..., 46 ans. *Diabète simple avec troubles trophiques.*

Diabète datant de 1930, avec alternatives d'amélioration et d'aggravation.

Le malade présente actuellement des troubles trophiques des pieds, dont un mal perforant à la base du petit orteil droit. Le petit orteil gauche a été amputé.

A la jambe droite on note un œdème pré tibial avec des traînées rougeâtres de type lymphatique. On ne sent la pédieuse ni à gauche, ni à droite, mais les deux membres inférieurs sont chauds. Oscillations plus faibles à la jambe gauche qu'à la jambe droite.

Pas de glycosurie.

Pas d'acétonurie.

Glycémie à 2 gr. 47.

On note en outre l'association de syphilis certaine (BW +, abolition du réflexe rotulien droit, gros foie, rate perçue).

Épreuve à l'histamine :

BG :	18	BD :	24,5
ABG :	18,5	ABD :	22
CG :	16	CD :	34
JG :	33	JD :	21,5

Indice des membres supérieurs : 20.

Indice des membres inférieurs : 26.

Rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$ 0,8

Indice général : 23.

Résultats : Retard d'apparition et pâleur marquée des érythèmes de la jambe droite. Rapport normal, mais indice général abaissé. L'altération semble porter sur toute la circulation capillaire périphérique. Les phénomènes d'artérite actuels les plus actifs portent sur la jambe droite qui présente une plus faible réaction que la jambe gauche, bien que les oscillations soient plus faibles à gauche qu'à droite.

OBSERVATION IV.

M. B. F..., 61 ans. *Diabète simple avec troubles trophiques.*

Diabète typique évoluant depuis de nombreuses années, sans dénutrition, mais qui présente actuellement des troubles trophiques du pied gauche sous l'aspect d'une petite ulcération.

Pas de glycosurie. Glycémie 1 gr. 80. Les oscillations sont à peu près identiques à la jambe gauche et à la jambe droite.

Épreuve à l'histamine :

BG : 49 BD : 48

CG : 30 CD : 31

JG : 12 JD : 11

Indice des membres supérieurs : 48.

Indice des membres inférieurs : 21

Rapport : 2,3.

Indice général : 34,5.

Résultats: Retard d'apparition des plaques érythéma-
teuses aux deux membres inférieurs. Pâleur très accentuée
de ces réactions aux deux jambes. L'indice général est
normal, mais le rapport particulièrement élevé permet de
soupçonner une atteinte élective de la circulation capillaire
périphérique des membres inférieurs. La faiblesse des réac-
tions aux deux jambes souligne le lieu d'altération maximum.

OBSERVATION V.

M^{me} M..., 62 ans. *Diabète simple avec gangrène.*

Diabète découvert il y a onze ans, qui présente actuelle-
ment des phénomènes artéritiques des membres inférieurs,
dont une plaque gangreneuse à la cuisse droite.

Glycosurie très faible. Pas d'acétone. Glycémie à 2 gr. 84.

Les oscillations n'ont pas été prises.

Épreuve à l'histamine:

BG : 24	BD : 24
ABG : 36	ABD : 38
CG : 17.	CD : Pas de réaction. Difficulté tech- nique du fait de la plaque de gangrène.
JG : 16	JD : 15
Indice des membres supérieurs : 30	
Indices des membres inférieurs : 16	
Rapport : 1,9	
Indice général : 23.	

Résultats: Retard très important et pâleur accentuée de
l'érythème aux membres inférieurs. Rapport-limite et
indice général faible faisant soupçonner une altération de
toute la circulation capillaire périphérique avec prédomi-
nance nette aux niveaux des membres inférieurs. L'ab-
sence de réaction à la cuisse droite, due à la présence de la

plaque gangreneuse, n'a pas de valeur, l'altération du derme autour même de la plaie n'a pas permis l'introduction de l'histamine.

OBSERVATION VI.

M^{me} P. R..., 68 ans. *Diabète simple avec troubles artéritiques.*

Diabète datant de douze ans qui se présente actuellement avec des troubles circulatoires du membre inférieur gauche. On remarque au talon gauche une ulcération dont l'apparition remonte à trois mois et demi et qui tend de plus en plus à s'étendre. Un traitement intensif par 100 U. d'insuline l'améliore. A droite, au niveau des orteils, on note quelques cicatrices anciennes.

De plus, syndrome polynévritique avec abolition des réflexes tendineux aux quatre membres et amyotrophie palmaire bilatérale dans le territoire du cubital.

Les réactions spécifiques sont négatives.

Glycosurie : 3 gr. 87 par litre ; 6 grammes par vingt-quatre heures.

Trace d'acétone dans l'urine. Glycémie : 2 gr. 31.

Les oscillations au membre inférieur droit sont plus faibles qu'à gauche.

Épreuve à l'histamine :

BG : 30 BD : 37

CG : 30 CD : 30

JG : 20 JD : 26

Indice des membres supérieurs : 33,5

Indice des membres inférieurs : 24

Rapport : 1,4

Indice général : 28,6.

Résultats : Retard d'apparition de l'érythème aux membres inférieurs, boules d'œdème de taille très supérieure à

la normale (près de 10 cm^2) aux jambes. Indice général-limite et rapport normal. L'altération de la circulation artérielle des membres inférieurs, tout à fait probable, n'est pas ici clairement mise en évidence par l'épreuve à l'histamine.

OBSERVATION VII.

M. M. R..., 53 ans. *Diabète grave avec troubles trophiques.*

Malade atteint de diabète avec dénutrition, découvert il y a quelques mois à l'occasion de plaies accidentelles du genou et de la cheville gauches.

Cliniquement, le diabète est typique. Les oscillations sont plus faibles à la jambe gauche qu'à la jambe droite.

Glycémie : 2 gr. 70. Glycosurie : 66 grammes par litre.

Épreuve à l'histamine :

BG :	36	BD :	34
ABG :	45	ABD :	26
CG :	36	CD :	36
JG :	17	JD :	12

Indice des membres supérieurs : 35

Indice des membres inférieurs : 23

Rapport : 1,5

Indice général : 29.

Résultats : Retard d'apparition de l'érythème à la jambe gauche, où d'ailleurs il est le plus pâle. Indice général-limite et rapport normal. On peut soupçonner une atteinte de la circulation capillaire périphérique prédominant aux membres inférieurs et l'étude de chacune des réactions permet d'en situer le maximum à la jambe gauche.

OBSERVATION VIII.

Mme J. N..., 28 ans. *Diabète grave.*
Diabète grave, d'apparition récente, chez une jeune

femme de 28 ans qui vient de faire une poussée d'acidose, sans coma toutefois, améliorée rapidement par l'insuline à dose moyenne.

Glycémie : 4 gr. 40. Glycosurie : 2,7 par litre.

Épreuve à l'histamine :

BG : 23 BD : 22

CG : 49 CD : 23

JG : 16 JD : 19

Indice des membres supérieurs : 22,5

Indice des membres inférieurs : 49

Rapport : 1,2

Indice général : 20,5.

Résultats : Malade émotive chez qui les injections sont très douloureuses. Bien que les surfaces érythémateuses ne soient pas grandes, l'apparition de la triade de Lewis est rapide ; les érythèmes sont très intensément colorés et accompagnés d'un syndrome général important. Rapport normal, indice général faible, ce qui ne permet pas cependant de soupçonner une atteinte de toute la circulation capillaire périphérique ; le diabète, d'ailleurs grave, est d'apparition récente ; la façon particulière dont la malade a réagi infirme les renseignements que donnent les chiffres.

OBSERVATION IX.

M. B..., 52 ans. *Diabète simple avec troubles trophiques.*

Diabète découvert il y a quatre ans, à l'occasion d'un mal perforant plantaire gauche, suivi bientôt du sphacèle et de la chute spontanée du second orteil du pied gauche. Actuellement, énorme mal perforant plantaire du pied gauche évoluant depuis quatre ans sans tendance à la guérison, de la dimension d'une pièce de 20 francs, entouré d'une importante hyperkeratose.

Glycémie 2 gr. 40. Glycosurie : 12 gr. par litre.

Epreuve à l'histamine :

BG :	74	BD :	60
CG :	36	CD :	52
JG :	30	JD :	34
Indice des membres supérieurs :			
Indice des membres inférieurs :			
Rapport :			
Indice général :			

Résultats : Grosse réaction générale ; rapport-limite ; indice général plus élevé que la moyenne normale. Il s'agit d'un sujet émotif, en déséquilibre vagotonique, et l'épreuve à l'histamine ne donne pas, dans ces conditions, les renseignements que l'examen clinique permettrait d'en attendre.

OBSERVATION X.

M^{me} B..., 58 ans. *Diabète simple.*

Diabète datant de plusieurs années, se présentant actuellement avec de l'acétonurie, une glycémie à 4 grammes, une glycosurie marquée et de l'amaigrissement.

Epreuve à l'histamine :

BG :	36	BD :	30
ABG :	37	ABD :	34
CG :	22	CD :	25
JG :	25	JD :	31
Indice des membres supérieurs :			
Indice des membres inférieurs :			
Rapport :			
Indice général :			

Résultats : Retard d'apparition aux membres inférieurs, mais peu de différence dans l'intensité des diverses plaques érythémateuses. Rapport et indice général normaux.

OBSERVATION XI.

M^{me} L..., 59 ans. *Diabète simple.*

Diabète découvert il y a deux ans, d'emblée typique. Actuellement troubles trophiques du membre inférieur gauche.

Glycosurie : 1 gr. 40 par litre. Glycémie : 2 gr. 25.

En plus rétinite diabétique. Les oscillations sont légèrement plus faibles à la jambe gauche qu'à la jambe droite.

Épreuve à l'histamine :

BG : 51 BD : 49

CG : 54 CD : 44

JG : 37 JD : 37

Indice des membres supérieurs : 50

Indice des membres inférieurs : 43

Rapport : 1,16

Indice général : 46,5.

Résultats : Léger retard d'apparition aux membres inférieurs, mais réactions semblables entre elles. Les signes cliniques, d'ailleurs minimes, ne sont pas traduits par l'épreuve à l'histamine. Indice général et rapport sont normaux.

OBSERVATION XII

M. M. D..., 21 ans. *Diabète grave.*

Jeune malade traité pour diabète maigre dont le début est récent (juin 1940) et s'est manifesté par de l'asthénie et des douleurs dans la jambe gauche, siégeant particulièrement aux articulations tibiotarsienne et du genou et dans les masses musculaires de la jambe. Les réflexes tendineux sont affaiblis dans leur ensemble, le réflexe achilléen gauche n'est pas obtenu.

Amaigrissement de 12 kg. en quatre mois ; polyurie, pollakiurie, polydipsie.

Glycémie : 2 gr. 4. Glycosurie : 45 grammes par litre.

Les oscillations à la jambe gauche sont à peine plus faibles qu'à la jambe droite.

Épreuve à l'histamine :

BG : 41 BD : 43

CG : 45 CD : 42

JG : 41 JD : 28

Indice des membres supérieurs : 42

Indice des membres inférieurs : 39

Rapport : 1,08

Indice général : 40,5.

Résultats : Réactions typiques. Les manifestations douloureuses de la jambe gauche, dont la clinique ne prouve pas l'origine artéritique, ne se traduisent pas non plus par l'épreuve à l'histamine.

OBSERVATION XIII.

M. R., 47 ans. *Diabète simple :*

Diabète découvert il y a un mois et demi à l'occasion d'une visite médicale pour un poste administratif. Aucun antécédent pathologique. L'origine de ce diabète est indéterminable. Peut-être faut-il la rattacher à une série de soucis et d'émotions.

Glycémie : 1 gr. 80. Glycosurie : 3 gr. 10 par litre.

Épreuve à l'histamine :

BG : 39 BD : 34

ABG : 51 ABD : 46

CG : 29 CD : 34

JG : 37 JD : 38

Indice des membres supérieurs : 42
Indice des membres inférieurs : 34,5
Rapport : 1,3.
Indice général : 38.

Résultats : Réactions typiques. Rapport et indice général normaux.

Remarques :

De ces différentes observations se dégagent plusieurs remarques :

1) Il est de règle de constater un retard important dans l'apparition des symptômes de la réaction et il arrive souvent qu'au bout de dix minutes ces éléments n'aient pas atteint leur maximum de développement ; il s'écoule un laps de temps de plusieurs minutes entre la fin de l'injection et le début d'apparition des éléments de la triade. Ce retard qui porte en particulier sur l'érythème est un fait d'observation courante au cours des diabètes anciens, qu'ils soient accompagnés de troubles artéritiques ou non. D'autant plus marqué, semble-t-il, que ceux-ci sont plus graves, il est même perceptible alors que les indices sont sensiblement normaux ; tel est le cas de la dixième observation. Rappelons en passant que STARR s'est basé sur le moment d'apparition des éléments de la triade de Lewis pour classer ses malades et essayer d'établir le pronostic de leur affection du point de vue des troubles artéritiques possibles. Nous n'avons pas eu à noter de tels retards

au cours des néphrites hypertensives et des hypertensions.

2) Le point rouge et la boule d'œdème ne subissent pas de changements intéressants ; celle-ci présente parfois une légère tendance à l'extension.

3) La plaque d'érythème est retardée dans son apparition, réduite dans sa surface et pâle dans son intensité. Ces caractères, constants, évoluent dans le même sens, c'est-à-dire que plus le retard est important, plus petite est la plaque érythémateuse et plus pâle en est la teinte.

4) Quand on examine dans leur détail les réactions aux différents lieux choisis, on constate que les perturbations de la circulation capillaire sont dans l'ensemble plus importantes aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs et même aux jambes qu'aux cuisses. C'est ce qu'illustre la valeur des différents indices et le

rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$ généralement supérieur à l'unité. Ici, comme dans les néphrites hypertensives, nous retrouvons les mêmes causes adjuvantes d'altération vasculaire des membres inférieurs : statique, exposition au froid et au traumatisme.

5) Les résultats de l'intradermo-réaction histaminique ne sont pas parallèles aux signes cliniques pris en bloc. On trouve des indices faibles là où l'hyperglycémie est peu marquée ; une forte glycosurie ne

présage pas d'une atteinte profonde de la réaction. Les signes classiques : polyurie, polyphagie, polydipsie, n'ont aucun rapport avec les résultats de l'épreuve histaminique. Peut-être existe-t-il un certain parallélisme entre la valeur de l'indice particulier d'un membre ou d'un segment de membre et les résultats oscillométriques ; il eût fallu rechercher la valeur normale moyenne des indices oscillométriques à différents niveaux, les établir systématiquement dans tous les cas de diabète et dresser les tableaux comparatifs ; nous n'avons pu le faire. Par ailleurs nous avons constaté que fréquemment la surface érythémateuse la plus réduite correspondait au côté des oscillations les plus fortes. En résumé, on peut dire que dans la majorité des cas de diabète il n'y a pas de concordance entre la gravité des signes cliniques et les résultats de l'épreuve à l'histamine. Il est admis d'ailleurs que ce sont les diabètes simples évoluant depuis longtemps qui se compliquent en général de phénomènes d'artérite et de gangrène.

Nous ferons à propos des artérites non diabétiques quelques remarques comparatives entre celles-ci et ces dernières observations.

§ 4. Artérites et troubles vasomoteurs.

Nous avons réuni ici quelques observations d'artérites non diabétiques et de troubles vaso-moteurs. Bien que groupées dans un même paragraphe, elles reconnaissent des étiologies différentes : sénilité, syphilis, affection d'origine indéterminée.

Nous avons employé la même technique que dans les cas précédents, bien qu'il s'agisse ici de lésions localisées. Ces observations ne présentent pas l'intérêt des autres groupes pathologiques antérieurement considérés, du fait même de leur petit nombre et de la diversité de leur cause. Elles nous permettront toutefois quelques remarques assez différentes en comparaison des lésions artéritiques d'origine diabétique.

OBSERVATION I.

M^{me} M... *Artérite sénile.*

Malade de 73 ans qui présente une ulcération gangreneuse du pied gauche, survenue à la suite d'une infection. Aucun signe de diabète ancien ou actuel. Les troubles trophiques relèvent d'une artérite sénile avec athérome. Par ailleurs, la malade ne présente aucun autre signe clinique. Tension artérielle 13/6,5. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Épreuve à l'histamine :

BG :	15	BD :	24
ABG :	31	ABD :	23
CG :	20	CD :	15
JG :	9	JD :	8
Indice des membres supérieurs : 23			
Indice des membres inférieurs : 13			
Rapport : 1,76			
Indice général : 18.			

Résultats : La diffusion des troubles artéritiques semble bien être mise en évidence par l'épreuve à l'histamine : les réactions sont minimales, très pâles et de faibles dimensions. Pas de retard dans leur apparition ; l'indice général est très abaissé ; le rapport relativement élevé fixe la prédo-

minance des lésions aux membres inférieurs ; l'étude de chacune des réactions montre la gravité de l'atteinte aux deux jambes.

OBSERVATION II.

M^{me} G. L..., 80 ans. *Artérite sénile.*

On est en présence d'une malade âgée, à l'aspect sénile très marqué, atteinte d'artérite chronique depuis plusieurs années, artérite qui se manifeste par des troubles trophiques et des douleurs dans les membres inférieurs. Peau sèche et écailleuse. On note en plus un gros cœur en arythmie complète et en asystolie.

Les oscillations prises aux deux jambes sont surtout diminuées à droite.

Épreuve à l'histamine :

BG : 35 BD : 37

CG : 50 CD : 51

JG : 44 JD : 44

Indice des membres supérieurs : 36

Indices des membres inférieurs : 47

Rapport : 0,77.

Indice général : 41,5.

Résultats : La bôule d'œdème à la jambe droite est nettement plus petite qu'à gauche. Les érythèmes n'ont rien de remarquable. Indice général normal. Rapport un peu faible. En dépit des troubles décelés cliniquement et de la sécheresse de la peau, l'épreuve à l'histamine ne met pas en évidence un mauvais fonctionnement de la vaso-dilatation capillaire.

OBSERVATION III.

M. B..., 60 ans. *Artérite chronique.*

Artérite chronique du membre inférieur gauche chez un ancien spécifique, avec claudication intermittente et refroi-

dissement du pied gauche. Abolition des pulsations de la pédieuse et de la tibiale postérieure. Oscillations quasi inexistantes de ce côté. Petits signes objectifs d'insuffisance circulatoire, dont légère diminution de la température locale. Discrète erythrose de déclivité.

Épreuve à l'histamine :

BG : 52	BD : 81
CG : 50	CD : 38
JG : 36	JD : 46
Indice des membres supérieurs : 66	
Indice des membres inférieurs : 42	
Rapport : 1,6	
Indice général : 54.	

Résultats : Réactions typiques dans l'ensemble, bien qu'un peu anormalement étendues en surface au bras droit. On ne peut pas retenir l'écart entre les surfaces erythémateuses à la jambe gauche et à la jambe droite. Pas de syndrome général.

OBSERVATION IV.

M. M. M..., 52 ans. *Artérite.*

Il s'agit d'un malade ancien étylique, à passé digestif chargé, qui présente depuis quatre mois des signes d'oblitération artérielle de la jambe avec douleur, crampe et claudication intermittente, du côté droit. Le gros orteil droit est insensible. La tibiale postérieure n'est pas perçue. Les oscillations à la jambe droite sont à peu près nulles.

Épreuve à l'histamine :

BG : 60	BD : 60
CG : 41	CD : 42
JG : 35	JD : 31

Indice des membres supérieurs : 60
Indice des membres inférieurs : 37
Rapport : 1,65
Indice général : 48.

Résultats : Réaction typiques dans l'ensemble. Aucun retard d'apparition, pas de différence dans l'intensité des différents erythèmes. Indice des membres supérieurs élevé. Syndrome général minime.

OBSERVATION V.

M. G. Z..., 44 ans. *Artérite oblitérante.*

Il s'agit d'un malade spécifique, atteint actuellement de tabès et d'artérite oblitérante des membres inférieurs, intéressant plus particulièrement la cuisse gauche. On perçoit à ce niveau le pouls fémoral, mais pas le pouls poplité. Claudication intermittente importante. Une double sympathectomie pré-fémorale a été faite il y a quinze mois, qui n'a donné qu'une amélioration temporaire. On ne peut affirmer l'origine syphilitique de cette artérite. Oscillométrie : jambe gauche, oscillations à peu près nulles ; jambe droite, oscillations de faible amplitude.

Épreuve à l'histamine :

BG : 102	BD : 100
CG : 59	CD : 55
JG : 40	GD : 48
Indice des membres supérieurs : 101	
Indice des membres inférieurs : 50	
Rapport : 2	
Indice général : 75.	

Résultats : Réactions exagérées. Grands erythèmes. Indice général et rapport très élevés. Syndrome général moyen.

OBSERVATION VI.

M. B..., 56 ans. *Troubles artéritiques et névritiques.*

Troubles névritiques des membres supérieurs avec blocage de l'épaule gauche. Troubles vaso-moteurs des doigts qui prennent par moments une teinte cyanique foncée, accompagnée de sensation de doigts morts, alternant avec une teinte blanche, livide.

Tension artérielle : 15/9. Oscillations normales et sensiblement égales aux avant-bras.

Épreuve à l'histamine :

BG :	142	BD :	245
ABG :	195	ABD :	115
CG :	89	CD :	71
JG :	104	JD :	93

Indice des membres supérieurs : 174

Indice des membres inférieurs : 89

Rapport : 1,9

Indice général : 131.

Résultats : Réactions à très grandes surfaces érythémateuses, mais d'intensité habituelle. Syndrome général moyen.

OBSERVATION VII.

M. P. D., 29 ans. *Troubles vaso-moteurs.*

Aucun antécédent pathologique. Il s'agit simplement de troubles vaso-moteurs au niveau des mains, traduits par une teinte cyanique des ongles et rouge intense de la peau des doigts. Sensation de froid ; pas ou peu de phénomènes douloureux.

Épreuve à l'histamine :

L'érythème a gagné tout le membre supérieur, à droite comme à gauche ; confluence des réactions des bras et des

avant-bras. Les boules d'œdème sont normales. Il en est de même aux membres inférieurs. Syndrome général assez intense.

Remarques :

Bien que le nombre de nos observations soit réduit et malgré leur diversité, il semble que l'épreuve à l'histamine ne puisse ici nous apporter de renseignements utiles ni sur le degré ni sur le siège d'altérations vasculaires périphériques ; bien plus, elle ne paraît pas même susceptible d'en révéler.

1) Nous n'avons jamais noté de retard dans l'apparition des éléments de la triade de Lewis.

2) Point rouge et boule d'œdème sont normaux.

3) Les plaques érythémateuses, en dehors de la première observation, sont normales ou accentuées dans leur coloration, souvent très grandes dans leurs dimensions et très variables d'un point à un autre du corps ; elles sont en tous points comparables à celles qu'on obtient chez les sujets en déséquilibre vago-sympathique.

4) L'indice général est normal ou augmenté ; le rapport $\frac{\text{indice des membres supérieurs}}{\text{indice des membres inférieurs}}$, au-dessous ou au-dessus de l'unité sans qu'on puisse en tirer de conclusion.

Ces constatations diffèrent donc totalement de ce que nous avons observé au cours des diabètes ; elles sont en somme diamétralement opposées. En nous

reportant aux travaux de M. RAVAUULT sur les artérites oblitérantes des membres et sur la gangrène diabétique nous essayerons d'éclairer ces faits *a priori* paradoxaux.

De l'étude des signes artériels objectifs, des recherches oscillométriques en particulier, et de l'étude anatomo-pathologique des lésions artérielles au cours des gangrènes des membres il se dégage deux faits :

a) La gangrène peut être due à l'oblitération d'un vaisseau de gros calibre, par exemple un vaisseau athéromateux atteint à la fois d'endartérite végétante et de thrombose.

b) La gangrène peut être aussi le fait d'altérations localisées aux artères périphériques de fin calibre, alors que les artères situées en amont sont intactes ou du moins perméables.

Dans le premier cas, on assiste au début à des signes d'arrêt circulatoire dans un territoire important ; avant qu'apparaisse la gangrène il se produit des phénomènes ischémiques, refroidissement, claudication intermittente. Les oscillations sont diminuées, parfois complètement abolies, du côté malade par rapport au côté sain.

Dans le second cas il n'y a pas de signes prémonitoires, la gangrène apparaît dans des tissus chauds sans être précédée de phénomènes ischémiques ; les artères de gros calibre ne sont pas oblitérées, bien qu'elles présentent presque toujours des lésions indiscutables (BOUYSSER). Les oscillations sont conservées

et à peu près semblables des deux côtés, ou encore elles sont augmentées du côté malade par rapport au côté sain : il y a hyperpulsatilité paradoxale (RAVAULT, 1925). Ainsi « il y a coexistence de troubles ischémiques et même de gangrène avec une exagération paradoxale de la pulsatilité ». Ce qui illustre bien que « la pulsatilité d'une artère n'est pas toujours le reflet exact de sa perméabilité et du degré d'irrigation sanguine qu'elle assure aux tissus. » (RAVAULT.)

En face de ces deux formes anatomo-pathologiques de gangrène, l'interprétation de l'épreuve à l'histamine est effectivement éclairée :

A la première se rattache la majorité des artérites non diabétiques, en particulier les artérites séniles ; c'est une forme rarement observée dans les artérites diabétiques. Au contraire, celle-ci revêt le plus fréquemment la seconde forme : « L'artérite diabétique se distingue en effet par la rareté des oblitérations complètes, par leur localisation distale qui frappe des segments limités d'artères de fin calibre et épargne relativement les grosses. » (RAVAULT.)

C'est pourquoi il paraît légitime d'interpréter les résultats de l'épreuve à l'histamine selon l'hypothèse suivante :

Au cours de l'artérite diabétique la perturbation de l'érythème réactionnel semble résulter des lésions sténosantes des artéριοles et des capillaires, alors qu'au cours des artérites non diabétiques ces vais-

seaux de fin calibre étant intacts, ils gardent vis-à-vis de l'histamine leur faculté de réaction ; ce que semble établir la constitution d'un érythème normal.

En outre, il apparaît qu'au cours du diabète, l'épreuve à l'histamine puisse mettre en évidence le siège et l'étendue des lésions artério-capillaires, et ceci avant les premières manifestations cliniques d'artérite. Au contraire, dans les artérites non diabétiques cette épreuve ne nous permet pas actuellement de conclusions de cet ordre.

CONCLUSIONS

1° La réaction cutanée à l'histamine, pratiquée selon la technique des injections multiples symétriquement disposées permet de confirmer les constatations faites par les auteurs qui ne faisaient qu'une seule injection, mais avec des chiffres moyens un peu plus élevés. On peut, grâce à elle, apprécier la perméabilité et les réactions des artérioles et capillaires cutanés, simultanément en plusieurs points du corps, et comparativement ;

2° Chez les sujets atteints d'hypertension, qu'il s'agisse de néphrite hypertensive incontestable ou d'hypertension dite solitaire, cette épreuve peut mettre en évidence un angiospasme dont on peut apprécier l'étendue et l'intensité selon les points ; elle permet ainsi de juger de la participation du système capillaire périphérique au processus pathologique vasculo-rénal ;

3° Au cours du diabète avec ou sans artérite la réaction à l'histamine peut renseigner sur l'existence de perturbations capillaires périphériques derrière

lesquelles on peut soupçonner des altérations vasculaires plus profondes. La technique employée par nous confirme la prédominance de ces perturbations aux membres inférieurs.

4^o Dans les artérites non diabétiques, l'épreuve à l'histamine nous a donné des renseignements paradoxaux dont l'interprétation est difficile.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
FROMENT

Vu : *Liberté, égalité, fraternité*

LE DOYEN :
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 octobre 1942.

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P.-E. GAU.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL (J.J.) et KUBATA (S.). On the presence of Histamine in tissues. *J. of Pharm.*, 1919, 13, 243.
2. ACKERMANN (D.) et KUTSCHER (F.). Die physiologische Wirkung einer Secalebase und deren Identifizierung als Imidazolethylamine. *Zentralbl.f.Physiol.*, Leipzig u. Wien, 1910, 885, 889.
3. ALECHINSKY (A.). Sur la nature histaminique de la substance libérée dans la peau sous l'influence d'agents physiques. *C. R. Soc. Biol.* 1933, 113, 899.
4. ANREP (G.V.), BARSOUM (G.S.) et TALAAT (M.). Liberation of histamine by the heart muscle. *Journ. of Physiol.*, 1936, 86, 431.
5. BARGER (G.) et DALE (H.-H.). The water-soluble active principles of ergot. *Proc. Physiol. Soc.* London, 1909, 78, 38.
6. BARGER (G.) et DALE (H. H.). The presence in ergot and physiological activity of B-Imidazolethylamine. *Proc. Physiol. Soc.* London 1910.
7. BARSOUM (G.S.) et GADDUM (J.H.). The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *Journ. of Physiol.*, 1935, 85, 114.
8. BERTHELOT (A.) et BERTRAND (D.-M.). Isolement d'un microbe capable de produire de la B-imidazol-éthylamine aux dépens de l'histidine. *C.R. Acad. Soc.*, 1912, 154, 1643.

9. BEST (C.H.). Histamine. *Physiol. Rev.*, 1934, 11, 371.
10. BEST (C.H.), DALE (H. H.) et DUDLEY (H.W.) et THORPE (W.V.). The nature of the vasodilatation constituents of certain tissue extracts. *J. of Physiol.* 1927, 62, 397.
11. BEST (C.H.) et Mc HENRY (E.W.). The inactivation of histamine. *J. of Physiol.* 1930, 70, 349.
12. BINET (Léon) et MARQUIS (Madéleine). La destruction de l'histamine par le poumon. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1285.
13. BOUTTIER (Léon). *Sur quelques effets physiologiques de l'histamine*. Thèse méd., Paris, 1925.
14. BOUYSSSET (Cl.). *Les gangrènes diabétiques des membres et leur traitement*. Thèse méd., Lyon, 1930.
15. CULLIMAN (E.R.). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. Vol. 32, June 1939.
16. DALE (H.H.) et LAIDLAW (P.P.). The physiological action of B-imidazolethylamine. *Journ. of Physiol.*, 1910-1911, 41, 318.
17. DALE (H.H.) et RICHARDS (A.N.). The vasodilator action of histamine and of some other substances. *J. of Physiol.* London, 1918, 52, 110.
18. DELHERM (L.), GAJDOS (A.) et GAJDOS TÖRÖK (M^{me}). *L'histamine*. Paris, Vigot, 1935.
19. DICKER (E.). Réactions locales des capillaires à l'histamine et à l'acétylcholine au cours des diverses variétés d'hypertension. *Presse Medicale*, 16 sept., 1936, p. 1454.
20. DICKER (E.). *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1491. *Bull. Soc. Clin. Hôp. Brux.*, 1935, 32, 314. *Le Scalpel*, juillet 1935, *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 35.
21. FELDBERG (W.) et SCHILE (E.). *Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie*. Berlin, Springer, 1930.

22. FIESSINGER (Noël) et GAJDOS (Alfred). Comparaison de la sécrétion gastrique provoquée par la révulsion sinapisée, et par ionisation à l'histamine. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 27, 1228.
23. FIESSINGER (Noël), GAJDOS (A.) et PANAYOTOPOULOS (E.). L'histamine chez les cirrhotiques et dans les maladies allergiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1938, 54, 500.
24. FOURNIER. *L'Histamine*. Thèse Méd., Marseille, 1939.
25. JANKOWSKY. La libération de l'histamine par la peau de l'homme. *C. R., Soc. Biol.*, 1932, III, 318.
26. KLEIN (O.). *Klinische Wschrift*, t. X, p. 2032, 1931. *Medizinische Klinik*, t. XXVII, p. 613, 1931.
27. KOESSLER (W.) et HANKE (M.T.). Sur la présence de l'histamine dans l'organisme des mammifères. *Journ. Biol. Chemistry*, 1934, 59, 879.
— Moyen d'extraire et de doser la B-imidazoéthylamine des différents tissus et autres matières contenant des substances protéiniques. *Journ. Biol. Chemistry*, 1920, 43, 543.
28. KUEPPER (A.). Biologie und physiologie des Histamins. *Ergebn. der Phys.*, 1930, 30, 153.
29. LEVENT (R.). L'Histamine. *Gazette des Hôpitaux*, 29/12/1934.
30. LEWIS (Th.). *Blood vessels of the human skin and their responses*, London Shaw, 1927.
31. — *Vascular reactions of the skin to injury*. *Heart*, 1924, 11, 119.
32. LEWIS (Th.) et GRANT (Ronald T.). *Vascular reactions of the skin to injury* (suite). *Heart*, 1924, 11, 209.
33. LOEPER (M.), LESURE (A.) et THOMAS (A.). Contribution à l'étude du dosage des imidazols dans les urines, les selles et les sérums. *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, 1934, 16, 1385.

34. LOEPER (M.), LESURE (A.), MOUGEOT (A.) et PARROD (J.). Recherches sur les imidazols. *Prog. méd.*, 23/3/1935.
35. LOEPER (M.), MOUGEOT (A.) et PARROD (J.). L'action toxique de quelques imidazols. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 405.
36. LOEPER (M.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (R.). Sur l'action vasculaire de quelques imidazols. *C. R. Soc. Biol.*, 5/5/1934.
36. LOEPER (M.), PERREAU (P.) et ROY (L.). L'intradermo-réaction à l'histidine. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 1, 1621.
38. MARCOU (J.), PARHON et COMSA (G.). La teneur en histamine du sang normal et pathologique. *Soc. méd. Hôp. Bucarest*, 1936, n. 9, p. 246.
39. PARROT (J.-J.-L.). *Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques*. Thèse méd., Paris, 1938.
40. POCOULE. *Recherche sur l'histaminémie normale et pathologique. Étude d'une technique biologique de détermination*. Thèse méd., Paris, 1937.
41. RAVAUULT (P. PAUPERT). Formes cliniques des oblitérations artérielles des membres. *Journal de médecine de Lyon*, 1925, p. 541.
43. — Les constatations paradoxales de l'oscillométrie dans les artérites oblitérantes des membres. *Bull. Méd.*, 18-21 nov. 1925, p. 1257.
43. — La gangrène diabétique des membres. Aperçu clinique et pathogénique. *Journal de médecine de Lyon*, 1926, p. 379.
44. RAVAUULT (P. PAUPERT) et BOUYSSSET (Cl.). Les données de l'oscillométrie dans les gangrènes diabétiques des membres. *Journal de médecine de Lyon*, 1929, p. 409.
45. RAVAUULT (P. PAUPERT) et BOUYSSSET (Cl.). Les lésions des artères dans la gangrène diabétique, *Bull. d'Hist. appliquée à la Physiol. et à la Pathol.*, VIII, n. I, janvier 1931.

46. ROUSSY et MOSINGER (M.). La réaction cutanée locale à l'histamine. Les modifications physiologiques et pathologiques. Son mécanisme. *Presse médicale*, 26 avril 1933, p. 665.
47. — A propos de la réaction cutanée locale à l'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 1116, p. 1126.
48. — Sur le rôle des fibres sensibles dans le mécanisme de la vaso-dilatation réflexe d'origine histaminique. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 111, p. 1129.
49. — Sur l'influence de certains facteurs locaux dans la réaction cutanée à l'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 1, p. 26.
50. — Étude comparative de l'oscillogramme et de la réaction cutanée locale à l'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 1, p. 633.
51. SPIRA (R.). *L'intradermo-réaction à l'histamine chez les hépatiques et les ictériques*. Thèse méd., Paris, 1938.
- SEDALLIAN (P.) et ROCHE (L.). La valeur du signe de Klein dans le diagnostic des ictères frustres. *Lyon médical*, 8 mars 1942.
52. STARR. Value of cutaneous histamine reactions in prognosis of pedal lesions in diabetes mellitus after histories of 89 patients for 5 years. *Amer. Journ. of the Med. Sciences*, 188, 548, 554, oct. 1934.
53. TINEL (J.) et UNGAR (G.). Vaso-dilatation et libération locale de substances histaminiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1148.
54. TINEL (J.), UNGAR (G.) et ZERLING (M.R.). Libération de substances histaminiques dans les états de choc. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1150.
55. UNGAR (G.). Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neuro-humorale histaminergique. *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 1936, 34, 77.

56. UNGAR (G.), PARROT (J.-L.) et POCOULE (A.). Sur la présence de l'histamine dans le sang humain normal. *C.R. Soc. Biol.*, 17 avril 1937.
57. UNGAR (G.) et POCOULE (A.). Sur les voies d'élimination de l'histamine et son absence des urines normales. *Soc. Biol.*, 17 avril 1937.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — L'histamine. Généralités.....	17
CHAPITRE II. — La réaction cutanée de l'histamine ..	24
CHAPITRE III. — Intradermo-réaction à l'histamine. Technique personnelle	44
CHAPITRE IV. — Les sujets normaux.....	49
CHAPITRE V. — L'intradermo-réaction au cours de certaines affections artérielles	58
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	103

Imprimerie Emmanuel VITTE
177, avenue Félix-Faure, LYON

29.983



